Koordinationstheoretische Untersuchung von Arzneimittelkombinationen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Philosophischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn

von

Robert Seydel

aus

Köln-Mülheim

Bonn 1928

Druck: L. Neuendorff, Bonn, Franziskanerstr. 1a.

Berichterſtatter:
Profeſſor Dr. Paul Pfeiffer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsübersicht.

Seite:

I. Theoretischer Teil 1

II. Experimenteller Teil 22

Erster Abschnitt: Versuche mit Antipyrin.

Erste Versuchsreihe: Antipyrin mit Barbitursäure und ihren Derivaten. . . . . 23—27

1. Versuch mit Barbitursäure 23
2. „ „ n-Methylbarbitursäure . . . 24
3. „ „ n-Methyl-c-diäthylbarbitursäure 25
4. „ „ n-Phenyl-c-diäthylbarbitursäure 26
5. „ „ Luminal 27

Zweite Versuchsreihe: Antipyrin mit Urethan und seinen Derivaten. . . . . 28—32

6. Versuch mit Urethan 28
7. „ „ Voluntal 29
8. „ „ Trichloräthyl-n-phenylurethan 31
9. „ „ Trichloräthyl-n-methylphenylurethan 32

Dritte Versuchsreihe: Antipyrin mit Oxy- und Aminoverbindungen . . . . . 32—47

10. Versuch mit Cholesterin 32
11. „ „ Mannit 33
12. „ „ Chloralhydrat 34
13. „ „ Butylchloralhydrat 39
14. „ „ p-Oxybenzoesäuremethylester 41
15. „ „ β-Naphtylamin 42
16. „ „ p-Aminobenzoesäuremethylester. 42
17. „ „ m-Aminobenzoesäuremethylester 43
18. „ „ o-Aminophenol 45
19. „ „ Orthoform „neu“. 46

Zweiter Abschnitt: Versuche mit Acetylaminoantipyrin.

20. Versuch mit Voluntal. 45
21. „ „ Trichloräthyl-n-phenylurethan. 49
22. „ „ n-Methylphenylvoluntal. . . 49
23. „ „ Orthoform „neu“. 50

Dritter Abschnitt: Versuche mit Pyramidon.

Erste Versuchsreihe: Pyramidon mit Barbitursäurederivaten . . . . . 51—54

24. Versuch mit n-Methylbarbitursäure . . . 51
25. „ „ n-Methylveronal 51
26. „ „ n-Phenylveronal 52
27. „ „ Luminal 52

Zweite Versuchsreihe: Pyramidon mit Urethan und seinen Derivaten 54

28. Versuch mit Urethan 54
29. „ „ n-Phenylurethan 55
30. „ „ Voluntal 56
31. „ „ n-Phenylvoluntal 56
32. „ „ n-Methylphenylvoluntal. . . . 57

Seite:

Dritte Versuchsreihe: Pyramidon mit Oxy- und Aminoverbindungen. . . . . 57—63

33. Versuch mit Cholesterin 57
34. „ „ Butylchloralhydrat 58
35. „ „ p-Oxybenzoesäuremethylester 59
36. „ „ β-Naphtylamin 59
37. „ „ m-Aminobenzoesäuremethylester 60
38. „ „ p-Aminobenzoesäuremethylester 61
39. „ „ o-Aminophenol 61
40. „ „ Orthoform „neu“ 62

Vierter Abschnitt: Versuche mit Sarkosinanhydrid.

Erste Versuchsreihe: Sarkosinanhydrid mit Barbitursäure u. ihren Derivaten . . . . . 63—67

41. Versuch mit Barbitursäure 63
42. „ „ n-Methylveronal 64
43. „ „ n-Phenylveronal 65
44. „ „ Luminal 65

Zweite Versuchsreihe: Sarkosinanhydrid mit Urethan und seinen Derivaten . . . . . 67—70

45. Versuch mit Urethan 67
46. „ „ Voluntal 68
47. „ „ n-Phenylvoluntal 69

Dritte Versuchsreihe: Sarkosinanhydrid mit Oxy- und Aminoverbindungen. . . . . 70—74

Seite:

48. Versuch mit Cholesterin 70
49. „ „ Mannit 70
50. „ „ m-Aminobenzoesäuremethylester 71
51. „ „ o-Aminophenol 72
52. „ „ Orthoform „neu“ 73

Vierte Versuchsreihe: Sarkosinanhydrid mit Carbonsäuren . . . 74—77

53. Versuch mit Benzoesäure 74
54. „ „ p-Toluylsäure 75
55. „ „ o-Methoxybenzoesäure . . . 77

Fünfter Abschnitt: Versuche mit α-Methyl-d-glukosid.

56. Versuch mit Hydrochinon 78
57. „ „ β-Naphtol 79
58. „ „ β-Naphtylamin 79
59. „ „ p-Phenylendiamin. 80
60. „ „ Benzidin. 80

Anhang:

61. System aus β-Naphtylamin und Veronal . 81
62. „ „ „ „ „ n-Metylveronal 82

Meinen lieben Eltern!

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrtem Lehrer, Herrn Prof. Dr. phil., Dr. ing. h. c. Paul Pfeiffer, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, für seine tatkräftige Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Theoretiſcher Teil.

Die Arzneimittelkombinationen erlangen eine immer größere Bedeutung und ein stets wachsendes Interesse in der therapeutischen Praxis. Ihre Zahl, die vor dem Weltkriege noch klein war, ist in der Nachkriegszeit, besonders aber in den letzten Jahren, ganz gewaltig angewachsen. Sehr schön läßt sich dieser Aufschwung in der deutschen Patentliteratur (siehe Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation), aber auch in den Patentberichten anderer Staaten, vor allem Amerikas und Englands, verfolgen.

Den Anstoß zur Darstellung derartiger Kombinationen gaben wohl praktische Erwägungen des Arztes am Krankenbett. Man fand, daß bestimmte, wohl definierte Verbindungen, die für sich allein schon längst verwandt wurden und auch in ihren Wirkungen genau bekannt waren, in bestimmten Gewichtsverhältnissen gemischt, mehr oder weniger spezifische Wirkungen zeigten. Das war vor allem dann von Bedeutung, wenn die toxischen Eigenschaften der einen oder anderen Komponente fast ganz oder auch vollständig verschwanden. Außerordentlich wertvoll war es auch, wenn die Löslichkeit eines Mittels durch Zusatz eines zweiten bedeutend gesteigert wurde, da es dann in bestimmten Fällen zu parenteralen (intramuskulären oder intravenösen) Injektionen verwendet werden konnte.

Erst später hat sich die wissenschaftliche Forschung mit diesen Dingen beschäftigt. Heute wissen wir, daß ein großer Teil der Kombinationen, die unter Phantasienamen in den Handel kommen, ein bloßes Konglomerat der Kom-

ponenten darstellt. Einige Kombinationen bestehen aber aus wohl definierten chemischen Verbindungen, deren Moleküle allerdings nicht der klassischen Valenzlehre von Kekulé gehorchen, sondern sich nach der Koordinationslehre A. Werners aus mehreren Einzelmolekülen verschiedener Art zusammensetzen; man bezeichnet sie meist als Moleküle höherer Ordnung oder auch als Komplexmoleküle.

Es mag hier darauf hingewiesen werden, daß das Studium socher Molekülverbindungen auch auf anderen Gebieten interessante Einblicke in die Natur vieler Verbindungen, die physiologisch und auch praktisch von großer Bedeutung sind, gewährt hat. Es sei nur erwähnt, daß die Konstitution der physiologisch so wichtigen Choleïnsäuren [1]) klar gestellt werden konnte. Die schönen Modellversuche von P. Pfeiffer und O. Angern [2]) werfen neues Licht auf die Konstitutionsfrage der Eiweißkörper. Auch das Verständnis zahlreicher Adsorptionserscheinungen, bei denen ja die Frage zu beantworten ist, ob physikalische oder chemische Kräfte wirksam sind, ist durch die Arbeiten von P. Pfeiffer weiter gefördert worden. Hierher gehören vor allem die Vorgänge beim Anfärben von Seide und Wolle [3]) und bei dem Gerben der Haut, bei denen ebenfalls spezifisch-chemische Kräfte eine wesentliche Rolle spielen, indem z. B. beim letzteren Vorgang die phenolischen Gerbstoffe sich koordinativ an die säureamidartigen Gruppen der Haut anlagern [4]).

---

[1]) Wieland und Sorge, Z. f. physiol. Ch., **97**, 1 (1916), ferner H. Rheinboldt, A. **451**, 256 (1926).

[2]) P. Pfeiffer und O. Angern, Z. f. physiol. Ch., **143**, 265 (1925).
und „ , **164**, 182 (1927).

[3]) P. Pfeiffer und O. Angern, Z. ang. Ch., Jahrg. 39, Heft 8, S. 253.

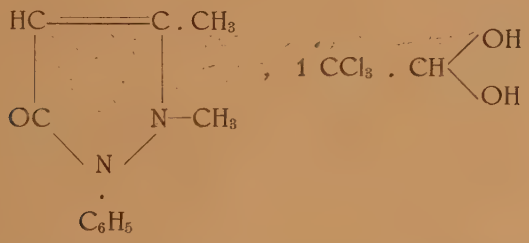
[4]) Siehe hierzu vor allem K. Freudenberg, Collegium 1921, S. 353 und G. Powarnin, C. 1923, III, 857; ferner auch P. Pfeiffer, Collegium **679**, 479 (1926) u. Gerber, **52**, 204 (1926).

Diese kurzen Darlegungen sollen zeigen, daß die systematische Erforschung der Molekülverbindungen sicher auch tiefere Einblicke in pharmakologische Probleme gewähren wird.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die Konstitutionserforschung der Arzneimittelkombinationen weiter fortzusetzen und auszubauen.

Zunächst möge ein kurzer geschichtlicher Überblick bis zum heutigen Stande gegeben werden.

Die älteste Arzneimittelkombination, die in der Literatur erwähnt worden ist (von L. Reuter[1]), 1890), ist das von einem französischen Apotheker zufällig entdeckte Hypnal, das ja bekanntlich eine Verbindung von Antipyrin und Chloralhydrat vom Schmelzpunkt 68° darstellt:

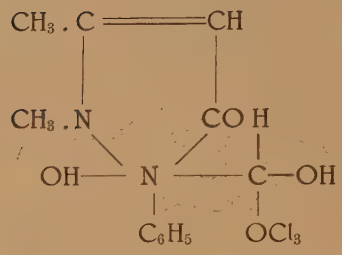


Von rein praktischen Erwägungen ausgehend, ließ der Apotheker sogleich die pharmakologischen Eigenschaften feststellen, wobei sich zeigte, daß die Toxizität des Chloralhydrats sehr geschwächt war. Kurz darauf (1892) wurden die Darstellung und die chemischen Eigenschaften des Hypnals von dem Chemiker A. Béhal[2]) genauer untersucht. Béhal erwog auch schon, auf Grund der gefundenen Eigenschaften, die Konstitution der Verbindung. Das nachstehende Formelbild gibt seine Auffassung wieder:

---

[1]) L. Reuter, Apothekerzeitung 1890, S. 45.

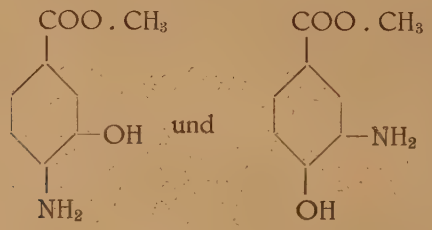
[2]) A. Béhal und E. Choay, A. ch. (6) **27**, 330 (1892).



Er fand auch eine Verbindung, die auf ein Mol Antipyrin zwei Mole Chloralhydrat enthält; er nennt sie Bihypnal.

Im Jahre 1913 wurde die Frage nach der Natur des Hypnals von E. Tsakalotos [1]) noch einmal aufgegriffen. Indem er die Erstarrungskurve des Systems Antipyrin + Chloralhydrat aufnahm, stellte er fest, daß in der Tat zwei Verbindungen (1 : 1 und 1 : 2) existieren.

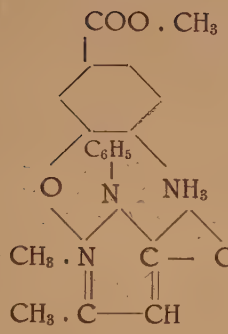
Im Jahre 1902 fanden A. Einhorn und Ruppert [2]) eine weitere Klasse von Arzneimittelkombinationen auf. Durch Kristallisationsversuche aus geeigneten Lösungsmitteln erhielten sie aus den beiden Orthoformen



mit Antipyrin, Pyramidon, Tolypyrin und Salipyrin schön kristallisierende, einheitliche Verbindungen, bei denen sie eine ammoniumartige Bindung annahmen, wie z. B.

---

[1]) E. Tsakalotos, Bull. **13**, 281 (C. 1913, I, 1607).
[2]) A. Einhorn und Ruppert, A. **325**, 317 (1902).



obwohl sie feststellten, daß die Verbindungen mit verdünnten Mineralsäuren sofort in ihre Komponenten zerfallen. Schon verhältnismäßig früh waren die vielen Kombinationen aus Antipyrin und Phenolen bekannt geworden [1]). Genauer untersucht wurden diese Systeme von Kremann und Haas [2]), die durch Aufnahme von Erstarrungskurven die wirklichen Verbindungen festlegen und auch mit dieser Methode Irrtümer der älteren Literatur beseitigen konnten.

Kurze Erwähnung verdienen auch die Versuche von M. Schuyten [3]), der in die Additionsprodukte des Antipyrins Substituenten einführen, bezw. mit den Substitutionsderivaten Kombinationen darstellen wollte. Diese Versuche verliefen sämtlich negativ.

Etwa seit Ende des Weltkrieges stellt die pharmazeutische Großindustrie eine große Anzahl von Arzneimittelkombinationen her. Meist sind es Vereinigungen von Pyrazolonderivaten mit Verbindungen der „Veronalreihe". Man findet in der Literatur auch Kombinationen aus Luminal uud Diallylbarbitursäure mit Chinin und Morphin, bezw. ihren Abkömmlingen, die als Wehenmittel gute Dienste

---

[1]) G. Patein und Dufaut, Bull. (3) **15**, 172 (1896) und Beilst. III, Band 4, S. 510.
[2]) Kremann und Haas, M. **40**, 158 (1919).
[3]) M. Schuyten, Chemiker-Zeitung, **21**, 11 (1897).

leisten sollen [1]). Es seien unten einige diesbezügliche Patente zusammengestellt. [2])

Den Anfang einer systematischen Untersuchung der Molekülverbindungen des Antipyrins und anderer Pyrazolonderivate verdanken wir Aaltje Regenbogen [3]). Um zu prüfen, mit welchen Verbindungen sich Antipyrin überhaupt zu Molekülverbindungen vereinigen kann, hat sie systematisch sein Verhalten zu Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Karbonsäuren und Estern untersucht. Als Untersuchungsverfahren ist die sogenannte thermische Analyse in vereinfachter Form angewandt worden. Sie beruht auf der Tatsache, daß die Schmelzpunktskurve eines Zweistoffsystems dann ein Maximum besitzt, wenn eine Verbindung der Komponenten existiert. Die durch die Diagramme angezeigten Verbindungen konnten meist auch in reinem Zustande isoliert werden. Schlüsse über die Konstitution der Molekülverbindungen hat die Verfasserin nicht gezogen.

Hier greifen nun die Arbeiten von P. Pfeiffer und seinen Mitarbeitern ein. Auf Grund seiner Ansicht über die Lokalisation der Restaffinitäten in organischen Molekülen versuchte er dadurch einen Einblick in die Konstitution der Molekülverbindungen zu erhalten, daß er durch systematischen Ersatz der Komponenten durch nahverwandte Verbindungen diejenigen Atome, bezw. Atomgruppen aufsuchte, deren Restaffinitäten die Existenz der Molekülverbindungen bedingen.

---

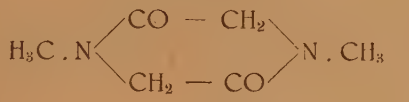
[1]) C. 1920, **4**, 392 und C. 1921, **2**, 227, 604.

[2])

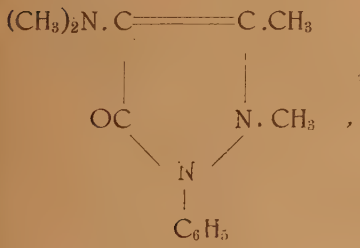
D.P.		Am.P.	Engl.P.
112 216	150 799	I 068 083	198 379
114 025	218 478	I 459 347	231 512
120 925	229 814	I 478 463	237 590
126 340	243 069	I 494 127	244 035
131 741	282 267	I 588 401	244 122
135 729	305 369	I 530 021	245 107

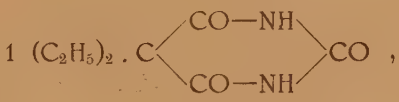
[3]) A. Regenbogen, Pharm. Weekblad **55**, 1126 (1918), C. 1918, 2, S. 624.

Nach zahlreichen Untersuchungen sind in den Molekülverbindungen der Ketone, Aldehyde, Säureamide usw. mit Säuren und Phenolen die Addenden an die Carbonylsauerstoffatome gebunden [1]). P. Pfeiffer konnte nun in Gemeinschaft mit O. Angern [2]) zeigen, daß die Additionsfähigkeit des Antipyrins, Acetylaminoantipyrins und Pyramidons gegenüber Veronal ebenfalls mit der säureamidartigen Natur dieser Verbindungen zusammenhängt. Denn Sarkosinanhydrid



ein typisches, cyclisches Säureamid, ließ sich ebenso mit Veronal vereinigen wie Antipyrin und seine Derivate. Es konnten also folgende Verbindungen teils isoliert, teils durch Aufnahme der Auftau-Schmelzkurven nach dem Verfahren von H. Rheinboldt [3]) nachgewiesen werden:

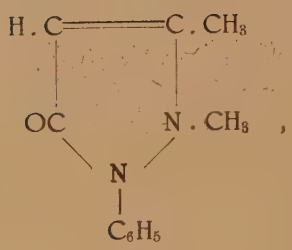


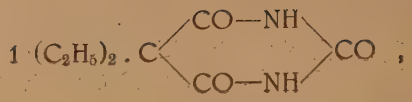


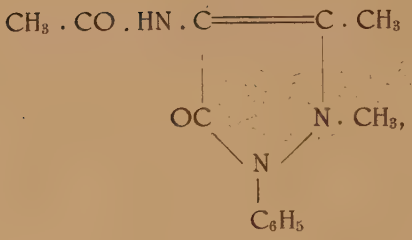
[1]) Siehe die Zusammenstellung in den „Organischen Molekülverbindungen" von P. Pfeiffer, 1. Aufl., S. 254 u. 256; ferner auch A. **440**, 265 (1925).

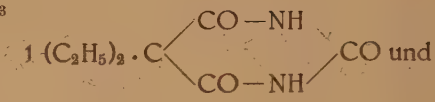
[2]) P. Pfeiffer, Z. f. physiol. Ch., **146**, 98 (1925) und P. Pf. und O. Angern, Z. f. physiol. Ch., **154**, 276 (1926).

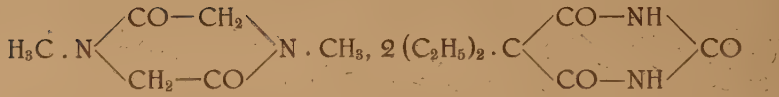
[3]) Näheres über das Verfahren, auch Literaturangaben, findet man im experimentellen Teil dieser Arbeit.



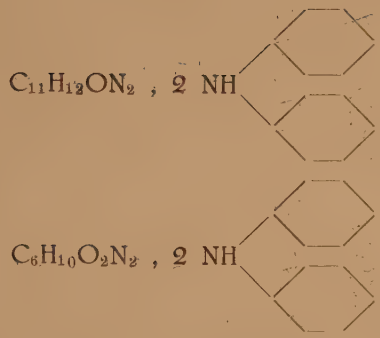








Weiter wurde gefunden, daß in der Veronalkomponente dieser Molekülverbindungen die Restaffinität von den NH-Wasserstoffatomen ausgeht. Denn eine Verbindung, in welcher diese durch Aethylreste ersetzt sind, besitzt weder zum Pyramidon noch zum Antipyrin oder Sarkosinanhydrid chemische Affinität. Daß die Bindung zwischen den Säureamiden und dem Veronal nicht etwa auf der sauren Natur des letzteren beruht, also eine salzartige ist, mit der die Wanderung eines Elektrons verknüpft wäre, sondern eine rein koordinative, wurde dadurch gezeigt, daß auch Diphenylamin, das doch kaum als Säure angesprochen werden kann, Verbindungsfähigkeit mit Antipyrin und Sarkosinanhydrid besitzt:



Man darf aber nicht etwa den verallgemeinerten Schluß ziehen, daß sich nun alle aromatischen Amine mit den obigen Säureamiden vereinigen lassen. So gibt Antipyrin zwar mit Diphenylamin eine Verbindung, nicht aber mit β-Naphtylamin; auch Pyramidon verhält sich indifferent gegenüber diesem Amin, während sich nach L. Wang [1]) Sarkosinanhydrid an β-Naphtylamin anlagern läßt.

Wie P. Pfeiffer mit Recht betont, muß man bei solchen Verallgemeinerungen recht vorsichtig sein, da geringe konstitutionelle Unterschiede die Restaffinitäten derart beeinflussen können, daß sich nahverwandte Verbindungen gleicher Funktion bei Additionsreaktionen verschiedenartig verhalten.

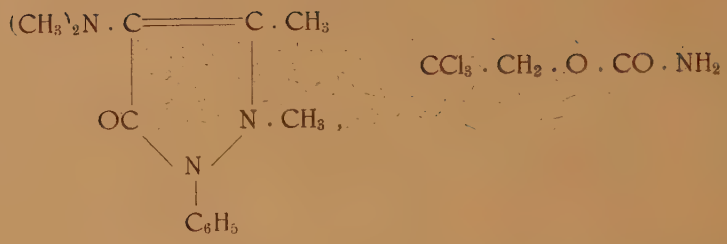
In einer weiteren Arbeit konnten P Pfeiffer und O. Angern [2]) zeigen, daß die beiden pharmakologisch so wirksamen Stoffe Pyramidon und Voluntal eine kristallisierte Molekülverbindung geben, die unter dem Namen „Compral" von der I. G. Farbenindustrie, Leverkusen in den Handel gebracht wird [3]):

---

[1]) L. Wang, Diss. Bonn, 1926.

[2]) P. Pfeiffer und O. Angern, Pharm. Zeit., 7,294 (1926).

[3]) Diese Molekülverbindung wurde auf Veranlassung der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, von P. Pfeiffer und O. Angern untersucht, um einwandfrei festzustellen, daß nicht etwa ein Gemisch der Komponenten vorlag.



Meine erste Aufgabe bestand nun darin, zu untersuchen ob im Molekül des Voluntals die Restaffinitäten von den Wasserstoffatomen des Amidrestes ausgehen und ob außer dem Pyramidon auch andere Säureamide mit dem Voluntal Molekülverbindungen geben. Zunächst wurde von mir noch einmal die Auftauschmelzkurve des Comprals aufgenommen, die mit der von O. Angern beschriebenen gut übereinstimmt.

Ich ging jetzt so vor, daß ich beide Komponenten, also sowohl Pyramidon wie auch Voluntal durch nahverwandte Verbindungen ersetzte und dann die Additionsfähigkeit untersuchte. Hierbei stellte sich folgendes heraus: Mit Voluntal selbst lassen sich außer dem Pyramidon auch Antipyrin, Acetylaminoantipyrin und Sarkosinanhydrid vereinigen. Es entstehen die Verbindungen:

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$,
$C_{13}H_{15}O_2N_3$, 1 $CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$ und
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$
Kleine glänzende Blättchen, Fp. 73°.

Während die beiden ersteren nur durch die Schmelzpunktskurve nachgewiesen werden konnten, wurde die letztere auch in kristallisiertem Zustande erhalten.

Traf nun die Auffassung zu, daß die Haftstellen im Voluntalmolekül die Wasserstoffatome des NH_2-Restes sind, dann mußte sich die folgende Verbindung:

in der diese Wasserstoffatome durch einen Methyl- und einen Phenylrest ersetzt sind, gegenüber den Pyrazolonderivaten indifferent verhalten. Das ist tatsächlich der Fall, wie die Aufnahme der Schmelzpunktskurven zeigt.

Von den Systemen Acetylaminoantipyrin + Methylphenylvoluntal und Pyramidon + Methylphenylvoluntal sind nur einige Punkte der Auftaulinie bestimmt worden, die einen horizontalen Verlauf zeigen. In Übereinstimmung mit diesem Resultat besitzt auch das n-Dimethylvoluntal

weder zum Antipyrin noch zum Pyramidon chemische Affinität. Diese zwei Verbindungen kristallisieren aus einer Lösung in Trichloräthyl-n-dimethylurethan unverändert wieder aus.

Es sollte nun ein Urethan, bei dem nur ein Wasserstoffatom des NH_2-Restes ersetzt ist, noch Additionsfähigkeit besitzen. Zur Untersuchung dieser Frage wurde das Trichloräthyl-n-phenylurethan (Phenylvoluntal)

$$CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$$

herangezogen. In der Tat stellte es sich heraus, daß sich das Phenylvoluntal sowohl mit Antipyrin wie auch mit Sarkosinanhydrid vereinigen läßt. Beide Molekülverbindungen konnten in gut kristallisierter Form isoliert werden:

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$
Kleine, farblose Nadeln, Fp. 70°,
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$
Gut ausgebildete, hexagonale Säulen, Fp. 121°.

Jedoch reicht nach den Auftauschmelzdiagrammen die Restaffinität des einen Wasserstoffatoms des Phenylvoluntals nicht mehr aus, um auch Acetylaminoantipyrin und Pyramidon zu binden.

Die Untersuchung der Grundsubstanz des Voluntals, des Urethans

$$C_2H_5 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$$

ergab ein unerwartetes Ergebnis. Ich hatte eigentlich erwartet, daß sich das Urethan mit Antipyrin oder Pyramidon vereinigen würde. Das ist aber nicht der Fall; die erhaltenen Kurvenpunkte zeigen ganz eindeutig, daß hier keine Verbindungen existieren. Ebenso verhielt sich n-Phenylurethan

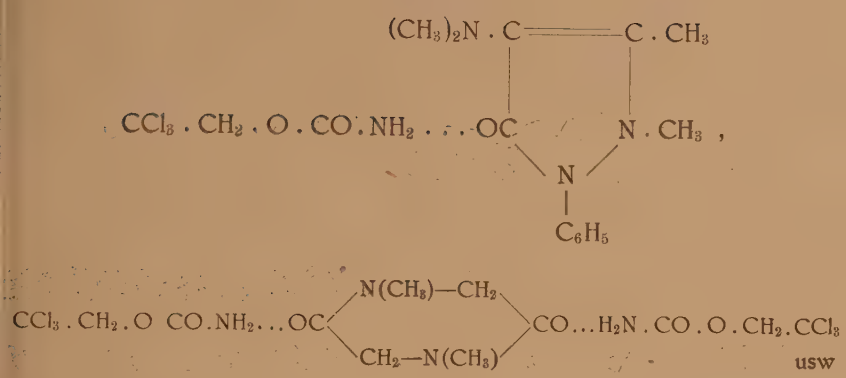
$$C_2H_5 \cdot O \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$$

ganz indifferent gegen Pyramidon. Diese Tatsache kann man nur durch die Annahme erklären, daß die Chloratome des Voluntals einen verstärkenden Einfluß auf die Restaffinitäten des NH_2-Restes ausüben. Schwache Restaffinitäten sind nämlich auch im Urethan selbst vorhanden. Es gelang mir, eine gut kristallisierende Verbindung des Urethans mit dem stark affinen Sarkosinanhydrid zu erhalten; sie besitzt das Molekularverhältnis 1 : 2.

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_2H_5 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$
Farblose, spröde Nadeln, Fp. 70°.

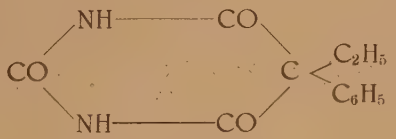
Die Auftauschmelzkurve zeigt eine Verbindung gleicher Zusammensetzung an.

Nach diesen Resultaten dürfen wir den Molekülverbindungen der Voluntalreihe die folgenden Konstitutionsformeln zuerteilen:



Bemerkenswert ist besonders, daß das Sarkosinanhydrid eine ausgeprägtere Additionsfähigkeit als die Pyrazolonderivate besitzt. Von den letztgenannten zeigt in dieser Reihe das Antipyrin die relativ größte Bindungsfähigkeit.

Im Anschluß an diese Versuchsreihe habe ich zur Ergänzung der Pfeiffer-Angern'schen Untersuchungen [1]) die Molekülverbindungen der Veronalreihe näher studiert. Es war anzunehmen, daß sich das bekannte Schlafmittel Luminal ähnlich wie Veronal selbst verhalten würde.



Tatsächlich ließ es sich mit Antipyrin, Pyramidon und Sarkosinanhydrid vereinigen. Das erstere Additionsprodukt konnte aus Lösungen nicht rein erhalten werden; durch Aufnahme des Auftauschmelzdiagramms wurde seine Existenz aber sichergestellt. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel:

$$C_{11}H_{12}ON_2,\ 1\ C_{12}H_{12}O_3N_2$$

[1]) P. Pfeiffer und O. Angern, Z. f. physiol. Ch., **154**, 276 (1926).

Pyramidon und Sarkosinanhydrid gaben gut kristallisierte Molekülverbindungen, deren Zusammensetzung durch die Formeln:

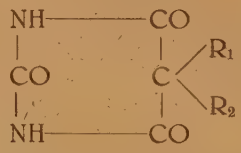
$C_{13}H_{17}ON_3$, 1 $C_{12}H_{12}O_3N_2$
Einheitliche, prismatische Nadeln, Fp. 132°,

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_{12}H_{12}O_3N_2$
Farblose, hexagonale Kristalle, Fp. 127°

wiedergegeben sind. Die Auftauschmelzkurven der beiden Systeme zeigen ebenfalls diese Verbindungen an.

Für die Bildung von Molekülverbindungen der Veronalreihe scheint es also gleichgültig zu sein, welche Alkyl- bezw. Arylreste die Methylengruppe der Barbitursäure substituieren.

Dementsprechend existieren eine ganze Reihe von Patenten, in denen Verbindungen beschrieben sind, die sich aus Antipyrin, Pyramidon, Tolypyrin usw. einerseits und aus solchen Barbitursäurederivaten andererseits aufbauen, die der allgemeinen Formel:



entsprechen, wobei R_1 und R_2 Isopropyl, n-Butyl, Isoamyl, Allyl usw. sein können [1]).

Nehmen wir aber zu den Additionsreaktionen die Barbitursäure selbst, so erscheint die Fähigkeit zur Bildung von Molekülverbindungen abgeschwächt. Zwar vereinigt sich die Barbitursäure noch mit Sarkosinanhydrid und auch mit Antipyrin, doch sind die Restaffinitäten hier so schwach, daß die Verbindungen nur noch durch Knicke in

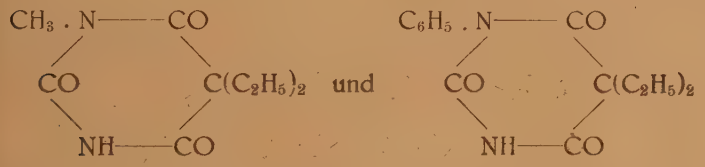
[1]) Siehe die Zusammenstellung einiger Patentnummern auf Seite 6.

den Schmelzpunktslinien angedeutet sind; auch gelang die Isolierung der beiden Additionsprodukte:

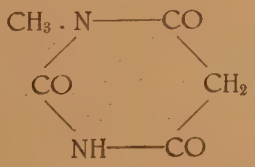
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_{12}H_{12}O_3N_2$ und
$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_{12}H_{12}O_3N_2$

in kristallisierter Form nicht.

Daß bei den Verbindungen der Veronalreihe die Restaffinität der „Veronalkomponente" von den NH-Wasserstoffatomen ausgeht, ist, wie schon oben erwähnt, von P. Pfeiffer und O. Angern gezeigt worden; nach ihnen besitzt n-Diäthylveronal keine chemische Affinität mehr. Meine Aufgabe bestand noch darin, festzustellen, wie sich Barbitursäurederivate, in denen nur ein NH-Wasserstoffatom durch Atomgruppen ersetzt ist, verhalten. Es wurden daher das n-Methylveronal und n-Phenylveronal:



dargestellt. Bei ihrer näheren Untersuchung stellte es sich heraus, daß der noch vorhandene NH-Wasserstoff nicht genügt, um cyclische Säureamide (Antipyrin, Pyramidon und Sarkosinanhydrid) zu binden. Denn die betreffenden Auftauschmelzkurven verlaufen so, wie es für bloße Konglomerat-Systeme charakteristisch ist; sie besitzen weder ein Temperaturmaximum, noch auf den von den reinen Komponenten ausgehenden Ästen einen Knick. Es wurde auch noch die n-Methylbarbitursäure



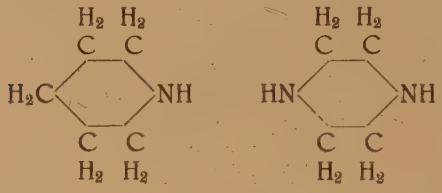
auf ihr Additionsvermögen geprüft. Sie verhält sich, wie die Aufnahme der Auftauschmelzkurven zeigt, indifferent gegen Antipyrin wie auch gegen Pyramidon.

Es scheinen also in der Veronalreihe beide NH-Wasserstoffatome zur Bindung der Säureamide vom Typus des Antipyrins und Sarkosinanhydrids notwendig zu sein.

Anhangsweise wurde auch noch das Verhalten des Veronals und Methylveronals gegen β-Naphtylamin studiert. Wie die Kurven zeigen, geben die Komponenten keine Verbindungen miteinander.

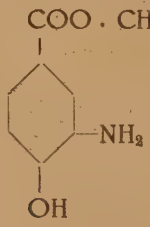
Auch die beiden relativ starken Basen

Piperidin und Piperazin



lassen sich mit Methyl- bezw. Phenylveronal nicht zu kristallisierten Verbindungen vereinigen.

Eine dritte Uutersuchungsreihe beschäftigt sich mit den von A. Einhorn zuerst dargestellten Vereinigungen des Orthoform-„neu“



mit Pyrazolonderivaten (siehe geschichtlicher Teil der Arbeit). Bei der Wiederholung der Kristallisationsversuche Einhorns

gelang es mir nun nicht, die von ihm beschriebene Verbindung von Orthoform-„neu“ und Pyramidon zu erhalten. Als ich dann dazu überging, das Rheinboldt'sche thermische Verfahren auf die folgenden Systeme anzuwenden:

Antipyrin + Orthoform-„neu“
Acetylaminoantipyrin + „
Pyramidon + „
Sarkosinanhydrid + „

stellte es sich heraus, daß weder Pyramidon noch Acetylaminoantipyrin mit Orthoform-„neu“ eine Verbindung geben. Dagegen existieren solche mit Antipyrin und Sarkosinanhydrid.

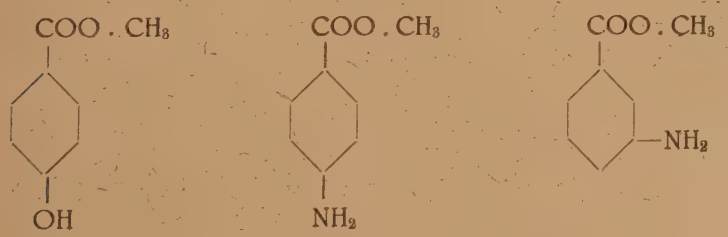
Sie ließen sich auch leicht in gut kristallisierter Form erhalten:

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_8H_9O_3N$
Große, durchsichtige Kristalle, Fp. 92°,

$C_6H_{10}O_2N_2$, 1 $C_8H_9O_3N$
Nadeln von charakteristischer Form, Fp. 146°.

Die erstere ist identisch mit der von Einhorn beschriebenen Verbindung gleicher Zusammensetzung.

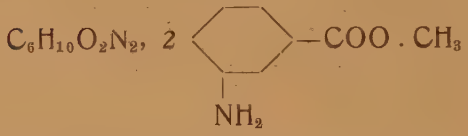
Uns interessierte nun vor allem die Frage, welche Gruppen des Orthoform-„neu“ für die Additionsreaktionen maßgebend sind. Zunächst wurde das Verhalten der folgenden drei Ester geprüft:



Das Ergebnis war folgendes: Bei diesen drei Verbindungen reicht die Stärke der Restaffinitäten weder zur Bindung von Antipyrin noch von Pyramidon aus. Die Nichtexistenz der gesuchten Additionsprodukte wurde durch Aufnahme der Schmelzpunktkurven sichergestellt.

Dagegen ließ sich Sarkosinanhydrid glatt mit p-Aminobenzoesäuremethylester und m-Aminobenzoesäuremethylester vereinigen:

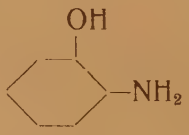
Farblose Prismen, Fp. 100°,



Drusenförmige Kristalle, Fp. 64°.

Auch die Auftauschmelzkurven weisen auf die Existenz dieser Verbindungen hin [1]).

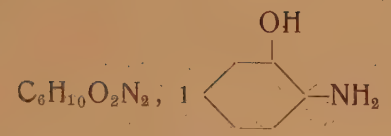
Es lag nun der Gedanke nahe, das Verhalten des o-Aminophenols



zu prüfen. Wir haben wieder das gleiche Bild wie oben. Antipyrin und Pyramidon erwiesen sich als indifferent gegen o-Aminophenol, während Sarkosinanhydrid die gut kristallisierte Verbindung:

---

[1]) Das erste der beiden Systeme ist von L. Wang bearbeitet worden, vgl. L. Wang, Diss. Bonn 1926.



$C_6H_{10}O_2N_2$; 1

Filzartige Nädelchen, Fp. 101°

gibt, deren Existenz durch die Aufnahme der Auftauschmelzkurve bestätigt werden konnte. Orthoform-„neu" zeigt also ein durchaus spezifisches Verhalten gegen Antipyrin und Sarkosinanhydrid, welches nicht ohne weiteres durch die Wirkung eines bestimmten Substituenten erklärt werden kann.

Eine letzte Untersuchungsreihe beschäftigt sich mit dem Verhalten alkoholischer Substanzen gegen Säureamide. Weder Menthol[1]) noch Mannit ließen sich mit Antipyrin und Sarkosinanhydrid vereinigen. Die Auftauschmelzkurven geben keine Andeutungen von der Existenz von Molekülverbindungen.

Auch das interessante Cholesterin lagert weder Antipyrin noch Pyramidon oder Sarkosinanhydrid an.

Zusammengefaßt können wir also sagen, daß nach den Arbeiten von A. Regenbogen, P. Pfeiffer und O. Angern und nach meinen eigenen Untersuchungen ein- und mehrwertige Alkohole in keinem einzigen Falle mit cyclischen Säureamiden Additionsverbindungen geben, daß sie sich in dieser Beziehung also scharf von den Phenolen unterscheiden.

Ganz anders aber wie das Verhalten der gewöhnlichen Alkohole ist das der Aldehyd-hydrate, von denen Chloralhydrat und Butylchloralhydrat

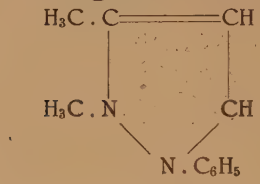
$CCl_3.CH(OH)_2$ und $CH_3.CHCl.CCl_2.CH(OH)_2$

zur Untersuchung kamen. Diese Verbindungen, die zwei Hydroxylgruppen an ein und demselben Kohlenstoffatom enthalten, zeigen ausgesprochenes Additionsvermögen.

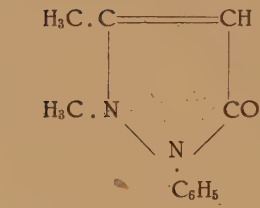
---

[1]) Siehe die schon auf Seite 7 zuletzt angeführte Arbeit.

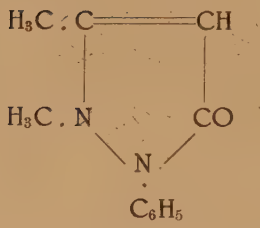
Darüber liegen schon ältere Untersuchungen vor (siehe den historischen Teil, Seite 3). Es wurden in der Literatur die folgenden vier Verbindungen beschrieben:



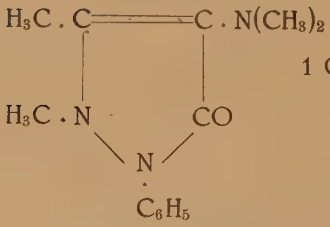
1 $CCl_3 . CH(OH)_2$ Fp. 68°,



2 $CCl_3 . CH(OH)_2$ Fp. 68°,



1 $CH_3 . CHCl . CCl_2 . CH(OH)_2$ Fp. 72°.



1 $CH_3 . CHCl . CCl_2 . CH(OH)_2$ Fp. 84°.

Von den beiden zuletzt genannten Systemen habe ich die Auftauschmelzkurven aufgenommen, die mit den angegebenen Formeln in guter Uebereinstimmung stehen. Ueber den Nachweis, daß es sich bei den Chloralhydrat-Verbindungen wirklich um Molekülverbindungen handelt, im Gegensatz zu den ebenfalls bekannten Chloral-Verbindungen, finden sich die näheren Angaben im experimentellen Teil.

Zur Ergänzung der Systematik der organischen Molekülverbindungen wurden zum Schluß noch einige Einzelsysteme untersucht; so wurde das Verhalten der Säuren: Benzoesäure, p-Toluylsäure und o-Methoxybenzoesäure gegen Sarkosinanhydrid studiert. Alle drei Säuren ließen sich mit Sarkosinanhydrid zu gut kristallisierten Verbindungen vereinigen, deren Zusammensetzung, Kristallgestalt und Schmelzpunkt hier angeführt seien:

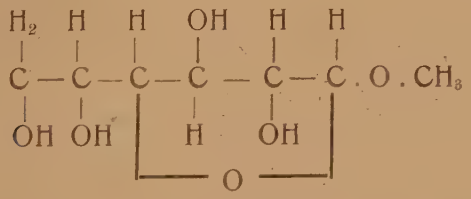
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_6H_5 \cdot COOH$
Lange Nadeln, Fp. 97,5°,

$C_6H_{10}O_2N_2$, 1 C_6H_4 (CH_3 (4), $COOH$ (1))
Große, glänzende Blättchen, Fp. 108°,

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 C_6H_4 (OCH_3 (2), $COOH$ (1))
Durchsichtige, tafelförmige Kristalle, Fp. 91°.

Die Aufnahme der Auftauschmelzkurven bestätigte die Existenz dieser Molekülverbindungen. [1])

Dann versuchte ich noch Molekülverbindungen des α-Methyl-d-glukosids



zu erhalten, welches als Modell für Cellulose dienen sollte. Aber weder Phenole, wie Hydrochinon und β-Napthol, noch Amine wie β-Naphtylamin, p-Phenylen-

---

[1]) Siehe hierzu die Ergebnisse L. Wangs, Diss. Bonn 1926.

diamin und Benzidin (als Modell der substantiven Baumwollfarbstoffe) haben Neigung, sich mit α-Methylglukosid zu vereinigen. Die Nichtexistenz derartiger Verbindungen wurde durch Aufnahme der Schmelzpunktskurven sichergestellt.

Experimenteller Teil.

Die Untersuchung der im folgenden näher beschriebenen binären Systeme wurde mittels thermischer Analyse durchgeführt, und zwar wurde das für unsere Zwecke besonders geeignete Rheinboldt'sche Auftauverfahren[1]) angewandt. Die Gesamteinwage für den einzelnen Kurvenpunkt betrug 0,05 g, nur am Anfang der beiden Kurvenäste wurde zur Erzielung größerer Genauigkeit die doppelte Menge eingewogen. Es stellte sich als praktisch heraus, die beiden Komponenten nicht zusammen zu schmelzen, sondern einfach äußerst fein zu pulverisieren und innigst zu mischen. Auftau- und Schmelzpunkte mehrerer Bestimmungen bei gleicher Einwage zeigten schöne Uebereinstimmung.

Waren bei der Feststellung der Auftau- und Schmelzpunkte besondere Maßnahmen erforderlich, so werden sie bei der betreffenden Verbindung erwähnt.

Bei der Besprechung der einzelnen Systeme werden zunächst Darstellung und Eigenschaften der Komponenten, dann Isolierung, Eigenschaften und Analyse der Molekülverbindung und endlich Daten und Beschreibung der Auftauschmelzkurve angegeben.

---

[1]) H. Rheinboldt und seine Schüler J. pr. Ch. (2) **111**, 242 (1925), **112**, 187 (1926); C. 1926, I, 2069; Z. ang. Ch. **38**, 391, 970 usw.

Erster Abschnitt.

Versuche mit Antipyrin.

Das als Kurvenmaterial verwandte Antipyrin war ein sehr reines Produkt der Höchster Farbwerke, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser einen scharfen Schmelzpunkt bei 112° zeigte.

1. Versuch mit Barbitursäure.

Die Barbitursäure wurde nach einer Vorschrift von S. Gabriel[1]) durch Kondensation von Malonester mit Harnstoff mittels Natriumalkoholat erhalten. Vor der Entwässerung (die Säure kristallisiert mit 2 Molekülen Wasser) wurde sie durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Im Vakuumexsikkator neben Phosphorpentoxyd war das Kristallpulver nach 24 Stunden zerfallen und vollständig trocken. Beim schnellen Erwärmen des Thermometers zeigte die wasserfreie Säure einen Zersetzungspunkt von 246° (unkorr.).

Alle Versuche, die durch das Kurvenbild angezeigte Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten, verliefen negativ. Als Lösungsmittel dienten Wasser, Alkohol + Wasser und Eisessig. Trotz mannigfacher Abänderung der Konzentrationen schied sich aus der Lösung der Komponentengemische stets entweder die wasserhaltige Säure (in schönen derben Nadeln; aus Wasser und verd. Alkohol) oder die wasserfreie Säure (aus Eisessig) ab, die sich bei 240—245° zersetzte.

---

[1]) S. Gabriel, B. 37 (3), 3657 (1904).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Barbitursäure:

0 10 20 30 38 40 45 50
60 70 80 90 100

Auftaupunkte:

110° 104° 104° 104° 120° 150° 160° 160°
160° 160° 160° 160° 242°

Schmelzpunkte:

112° 136° 156° 168° 173° 174° Zers. Zers.
Zers. Zers. Zers. Zers. 246°.

Der aus diesen Zahlen abgeleitete Verlauf des unteren Teiles der Schmelzkurve weist auf einen scharfen Knick hin (der obere Teil konnte wegen Zersetzung des Gemisches nicht aufgenommen werden). Die Form der Auftaukurve gibt die Existenz einer leicht zersetzlichen Molekülverbindung (1 : 1) an.

2. Versuch mit n-Methylbarbitursäure.

Die n-Methylbarbitursäure wurde nach H. Biltz[1]) aus Malonsäure und Monomethylharnstoff gewonnen. Als Kondensationsmittel diente Essigsäureanhydrid. Bei dieser Kondensation entsteht ein in der Vorschrift nicht angegebenes Nebenprodukt in Form einer schwer löslichen gelben Substanz (Fp. 200°), die leicht abgetrennt werden kann. Man dampft die alkoholische Lösung des Reaktionsproduktes im Vakuum ab und nimmt den Rückstand mit frischem Lösungsmittel auf. Mehrfach aus Alkohol und wenig Wasser umkristallisiert, bildet die Methylbarbitursäure farblose Kristallblättchen vom Schmelzpunkt 132°.

[1]) H. Biltz, B. 54 (1), 1037 (1921).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Methylbarbitursäure:

0 10 20 25 30 40 50 60
80 100

Auftaupunkte:

110° 75° 75° 75° 75° 75° 75° 75°
75° 130°

Schmelzpunkte:

112° 105° 91° 78° 86° 95° 103° 111°
124° 132°.

Die Versuchsdaten ergeben eine Kurve ohne Temperaturmaximum; die beiden Kurvenäste schneiden sich im eutektischen Punkt. Es existiert also keine Verbindung zwischen Antipyrin und n-Methylbarbitursäure.

3. Versuch mit n-Methyl-c-diäthylbarbitursäure.

Eine Vorschrift zur Darstellung der n-Methyl-c-diäthylbarbitursäure gibt E. Fischer[1]) an. Zweckmäßigerweise benutzt man bei der Kondensation von Diäthylmalonester mit Methylharnstoff eine mit Schraubzwingen verschlossene Druckflasche von 150 ccm Inhalt, die sehr bequem in einen Lufttrockenschrank eingehängt und auf 110—120° erhitzt werden kann. Die aus Wasser umkristallisierten, gut ausgebildeten, nadelförmigen Kristalle schmelzen bei 154°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Methylveronal:

0 20 30 33 38 40 50 60
70 80 100

Auftaupunkte:

110° 87° 87° 87° 87° 87° 87° 87°
87° 87° 151°

---

[1]) E. Fischer, A. 335, 348 (1904).

Schmelzpunkte:

112°	101°	93°	89,5°	95°	101°	117°	130°
138°	145°	154°					

Die nach diesen Zahlen gezeichnete Kurve zeigt weder einen Knick noch ein Temperaturmaximum. Daß zwischen den beiden Komponenten keine Verbindung existiert, zeigen auch ergebnislos verlaufene Kristallisationsversuche, bei denen als Kristallisationsprodukt stets freies Methylveronal (Fp. 154°) erhalten wurde.

4. Versuch mit n-Phenyl-c-diäthylbarbitursäure.

Der zur Synthese der Säure erforderliche Monophenylharnstoff wurde nach einer Vorschrift im „Vanino“[1]) aus Anilinchlorhydrat und käuflichem Kaliumcyanat gewonnen. Die Kondensation erfolgte nach E. Fischer[2]) in derselben Weise wie bei der n-Methyl-c-diäthylbarbitursäure; nur hing hier das Gelingen der Reaktion in besonderem Maße von der sorgfältigen Trocknung der Ausgangsmaterialien und Gefäße ab. Beim Umkristallisieren aus Alkohol wurde die Säure in Form von kleinen glänzenden Blättchen erhalten, die bei 177° schmolzen. Im Gegensatz zu E. Fischer (Fp. 197°) fand auch M. Conrad[3]) als Schmelzpunkt 175°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Phenylveronal:

0	10	20	30	40	45	50	60
80	100						

Auftaupunkte:

110°	83°	83°	83°	83°	83°	83°	83°
83°	174°						

[1]) Vanino, Präp. Chem., S. 643 (W. Weith, B. **9**, 820 (1879)).
[2]) E. Fischer, A. **335**, 350 (1904).
[3]) M. Conrad, A. **340**, 333 (1905).

Schmelzpunkte:

112°	108°	102°	95°	85°	94°	107°	128°
			58°	177°			

Weder die Form der Auftaulinie noch der Verlauf der Schmelzkurve lassen auf eine Verbindung der Komponenten schließen.

5. Versuch mit Luminal.

Das von uns benutzte Luminal wurde uns in dankenswerter Weise von der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, in vorzüglicher Reinheit zur Verfügung gestellt. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol konnte es zur Aufnahme der Kurve benutzt werden.

Leichte, glänzende, in Wasser schwer lösliche Blättchen, (Fp. 175°).

Zur Isolierung einer Molekülverbindung wurden Gemische der Komponenten verschiedener Zusammensetzung vorsichtig zusammengeschmolzen. Die nach einiger Zeit glasig erstarrten Massen wurden dann mit verschiedenen Lösungsmitteln behandelt. Aus Alkohol kristallisierte aber stets reines Luminal (Fp. 175°) aus, während aus Essigsäureäthylester stets Antipyrin (Fp. 112°) erhalten wurde. Eine Molekülverbindung ließ sich also nicht in kristallisierter Form Form darstellen.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Luminal:

0	10	20	30	35	40	45	47	50
		55	60	70	80	100		

Auftaupunkte:

110°	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°	66°
		75°	68°	68°	68°	172°		

Schmelzpunkte:

112°	106°	98°	87°	76°	80°	86°	87°	94°
		114°	128°	145°	157°	175°.		

Der Knick im Kurvenzug der Schmelzlinie und besonders die Form der Auftaulinie weisen auf eine sehr unbeständige Molekülverbindung von Antipyrin und Luminal (1 : 1) hin.

Da die Schmelzen dieses Systems in der Nähe des eutektischen Punktes außerordentlich zähflüssig sind, erleidet das völlige Durchschmelzen der noch ungelösten Teilchen starke Verzögerungen. Um in diesem Gebiet der Kurve keine zu hohen Schmelztemperaturen zu bekommen, müssen die Gemische besonders fein und lange gepulvert werden. Vor allem muß die Erwärmung des Bades sehr langsam vorgenommen werden. Praktischerweise benutzt man dazu bis zu Temperaturen von 50° die Wärmestrahlung der Beleuchtungslampe, deren Glühbirne zur Abblendung in einer Asbesthülse steckt. Innerhalb 15 Minuten darf die Temperatursteigerung höchstens 1° betragen; zuweilen muß man bis zu 45 Minuten warten.

6. Versuch mit Urethan.

Käufliches Aethylurethan, das den Vorschriften des D. A. B. 5. genügte, wurde zur völligen Reinigung destilliert und dazu noch aus Alkohol umkristallisiert. Da der Dampfdruck der Substanz schon bei Zimmertemperatur ziemlich groß ist, so wurde sie statt im Vakuum in einem gewöhnlichen Exsikkator neben Phosphorpentoxyd getrocknet. Gut ausgebildete Prismen, (Fp. 50°).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Urethan:									
0	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Auftaupunkte:									
110°	28°	28°	28°	28°	28°	28°	28°	28°	47°
Schmelzpunkte:									
112°	96°	82°	63°	33°	34°	40°	44°	48°	50°

Aus diesen Daten ergibt sich eine Kurve ohne Maximum. Eine Molekülverbindung zwischen Antipyrin und Urethan existiert also nicht.

Da die Taupunkte des Systems nur wenig über Zimmertemperatur liegen, so ist die Bestimmung derselben etwas abgeändert worden: damit die Komponentengemische nicht schon beim Zerreiben erweichen, mischt man die im Porzellanschälchen befindliche Einwage schnell mit dem Spatel lose durch, und füllt dann gleich die ganze Menge (50 mg) in ein Schmelzpunktsröhrchen ein, das ein etwas größeres Format als die gebräuchlichen besitzt. Natürlich muß auch der Schmelzpunktsapparat entsprechend umgeändert werden. Sind die Komponenten vor der Einwage fein pulverisiert und die Gemische im Schmelzpunktsröhrchen mit einem am unteren Ende etwas abgeplatteten Glasstäbchen gut festgestampft worden, so erhält man bei Kontrollbestimmungen befriedigende Uebereinstimmung.

7. Versuch mit Voluntal.

Das zu unseren Versuchen benötigte Voluntal wurde uns bereitwillig von der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, zur Verfügung gestellt. Zur Reinigung diente als ausgezeichnetes Kristallisationsmittel Ligroin. Die Befreiung von den letzten Spuren des Lösungsmittels geschah hier (wie auch in vielen anderen Fällen, in denen aus organischen Flüssigkeiten kristallisiert wurde) auf sehr bequeme Weise in der nachstehend beschriebenen kleinen Apparatur.

In ein am oberen Ende mit Schliff versehenes großes Reagenzrohr aus dickwandigem Glas wurde zu unterst etwas Glaswolle eingefüllt, auf der sich das mit Filtrierpapier lose bedeckte Wägegläschen mit der zu trocknenden Substanz befand. Auf den Schliff war ein großer Glashahn angepaßt; der untere Teil des Hahnrohres war zu einem Haken umgebogen, an den ein mit Absorptionskohle (Bayer-Kohle) gefülltes Schälchen gehängt werden konnte. Die A-Kohle wurde durch längeres Erhitzen im Vakuum auf 300°

regeneriert. Je nach Bedarf wurde das Schälchen auch mit Phosphorpentoxyd gefüllt.

Der Vorteil der Anordnung besteht darin, daß man das Rohr sehr leicht bis zur Marke in ein Wasser-, Paraffin- oder Sandbad einhängen kann, je nach der Temperatur, die zur schnellsten und gründlichsten Trocknung der Substanz benötigt wird. Die A-Kohle behält natürlich, da sie sich im kalten Teile des Rohres befindet, ihre große Absorptionsfähigkeit beim Erhitzen der Substanz bei. Das auf diese Weise getrocknete Voluntal schmolz bei 64°.

Daten für die Auftauschmelzkurve

Gewichtsprozente Voluntal:

0	10	20	30	40	46	48	50
51	55	60	64	67	70	73	80
			90	100			

Auftaupunkte:

110°	48°	46°	46°	46°	46°	47°	46°
40°	30°	30°	30°	30°	30°	30°	30°
			30°	63°			

Schmelzpunkte:

112°	106°	99,5°	91°	77°	67°	63°	58°
55°	54°	50°	46°	41°	39°	41°	48°
			56°	64°			

Der scharfe Knick in der hierzu gezeichneten Schmelzkurve und besonders die Form der Auftaukurve zeigen deutlich eine Molekülverbindung zwischen Antipyrin und Voluntal im Molekularverhältnis 1 : 1 an.

Die Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten, ist mir nicht gelungen. Gemische mit verschiedenem Gehalt an Antipyrin wurden in Alkohol, Benzol und Chloroform gelöst; beim Abdunsten der Lösungsmittel blieb meist ein zähes Oel zurück, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Nur in einem Falle bekam ich aus Chloroform große tafelförmige Kristalle, die aber den Schmelzpunkt des Antipyrins besaßen.

8. Versuch mit Trichloräthyl-n-phenylurethan.

Das durch Umkristallisieren aus Ligroin gereinigte und neben A-Kohle bei 70° im Vakuum getrocknete Phenylvoluntal schmolz bei 87°. [1])

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung
Antipyrin + Phenylvoluntal (1 : 1).

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_9H_8O_2NCl_3$

Man schmilzt vorsichtig 0,13 g Antipyrin mit 0,17 g Phenylvoluntal zusammen und läßt das Gemisch langsam erkalten. Die erstarrte Masse löst man in 1,2 ccm warmem Benzol. Beim langsamen Verdunsten in einem Kölbchen an der Luft scheiden sich dann schöne, strahlenförmig gruppierte farblose Nädelchen ab, die mit etwas Alkohol gewaschen und im Vakuumexsikkator neben A-Kohle getrocknet werden. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 70°, also da, wo er durch die Schmelzkurve angezeigt wird,

0,1522 g Sbst. gaben 12,3 ccm N (24° 758 mm)
$C_{20}H_{20}O_3N_3Cl_3$ (Mol. Gew. 456,56)
Ber. N 9,20% Gef. N 9,26%

Daten für die Auftauschmelzkurve.
Gewichtsprozente Phenylvoluntal:

0 20 30 40 45 50 60 70 75 80 85
90 100

Auftaupunkte:

110° 65° 65° 65° 65° 65° 52° 50° 50° 50° 50°
50° 85°

Schmelzpunkte:

112° 102,5° 95° 85° 75° 68° 69° 64° 57° 58° 67°
76° 87°

---

[1]) Geliefert von der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld.

Die nach diesen Daten gezeichnete Schmelzkurve besitzt ein deutliches Temperaturmaximum von 69,5°, das dem Molekularverhältnis 1 : 1 entspricht.

9. Versuch mit Trichloräthyl-n-methylphenylurethan.

Das durch Umkristallisieren aus Methylalkohol gereinigte Methylphenylvoluntal[1]) schmolz bei 38° (unter vorhergehendem Erweichen bei 36°).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Methylphenylvoluntal:

0 20 30 50 60 80 90 95 100

Auftaupunkte:

110° 34° 34° 34° 34° 34° 34° 34° 36°

Schmelzpunkte:

112° 106° 102° 91° 84° 64° 46° 36° 38°

Die beiden Aeste der Schmelzkurve schneiden sich im eutektischen Punkt; auch die Auftaulinie zeigt keine Verbindung der Komponenten an.

10. Versuch mit Cholesterin.

Das aus Alkohol umkristallisierte Cholesterin zeigte nach sorgfältigem Trocknen in der auf Seite 29 angegebenen Apparatur einen Schmelzpunkt von 146°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Cholesterin:

0 10 20 30 41 50 90 70 80 100

---

[1]) Geliefert von der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld.

Auftaupunkte:

110° 103° 101° 100° 100° 100° 102° 108° 119,5° 144°

Schmelzpunkte:

112° 110° 108° 107° 106,5° 107° 110° 116° 126° 146°

Das nach obigen Zahlen gezeichnete Kurvenbild, welches keine Knicke aufweist, zeigt deutlich, daß hier Mischkristallbildung[1]) eintritt. Die Rheinboldt'sche Auftaukurve ist die sogenannte Soliduskurve und die Rheinboldt'sche Schmelzkurve die sogenannte Liquiduskurve der Mischkristalle[2]). Eine Molekülverbindung zwischen Antipyrin und Cholesterin existiert also nicht.

11. Versuch mit Mannit.

Käuflicher Mannit zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 166°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Mannit:

0 5 10 20 30 40 50 60 66,6 80 100

Auftaupunkte:

110° 104° 104° 104° 104° 104° 104° 104° 104° 104° 163°

Schmelzpunkte:

112° 107° 120° 148° 155° 159° 161° 162° 163° 164° 166°

Die genaue Beobachtung der Schmelzpunkte dieser Kurve wurde dadurch bedeutend erleichtert, daß die Substanz im Schmelzpunktröhrchen zunächst klar durchge-

---

[1]) B. Roozeboom, Z. f. physik. Ch., **30**, 385 (1899).
[2]) H. Rheinboldt, J. pr. (2) **113**, 199 (1926).

schmolzen und dann schnell erkalten gelassen wurde. Wenn nach dem Erstarren von neuem langsam erwärmt wurde, waren die in der Schmelze noch ungelösten, ganz feinen Teilchen im durchfallenden Licht der Beleuchtungslampe viel deutlicher (als Trübung) zu sehen als beim ersten Erwärmen, bei dem sich nur einzelne gröbere Teilchen am Boden des Röhrchens befanden.

Da der Kurvenzug kein Temperaturmaximum und keinen Knick aufweist, ist eine kristallisierte Verbindung der beiden Komponenten nicht existenzfähig.

12. Versuch mit Chloralhydrat.

Für die folgenden Versuche konnte käufliches, grobkristallines Chloralhydrat ohne weitere Reinigung verwendet werden. Der Schmelzpunkt des Produktes lag nach dem Trocknen der großen Kristalle bei 47° (unter vorhergehendem Erweichen bei 42°).

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Antipyrin und Chloralhydrat (1 : 1) [Hypnal].

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_2H_3O_2Cl_3$.

Die schon von A. Béhal[1]) gegebene Vorschrift zur Isolierung des Hypnals wurde etwas abgeändert: 4,7 g Chloralhydrat und 5,3 g Antipyrin wurden vorsichtig auf dem Wasserbad zusammengeschmolzen. Unter Eiskühlung und beim längeren Reiben erstarrte das zähflüssige Oel zu einem festen Kristallkuchen. Das pulverisierte Rohprodukt wurde mit reichlich warmem Wasser von 50° aufgenommen und in einem Kölbchen der ruhigen Kristallisation überlassen. Schon nach 2 Stunden begann die Abscheidung der Verbindung in wundervoll großen oktaedrischen Kristallen, die, wie auch A. Béhal angibt, bei 68° schmolzen.

---

[1]) A. Béhal, A. ch. (6) **27**, 330 (1892).

Zur Analyse wurden die Kristalle im Phosphorpentoxydexsikkator getrocknet.

0,1770 g Sbst. gaben 12,3 ccm N (18°, 746mm)
$C_{13}H_{15}O_3N_2Cl_3$ (Mol. Gew. 353,5)
Ber. N 7,93% Gef. N 8,00%

Béhal gibt an:
Ber. N 7,92% Gef. N 8,09%

Spaltung des Hypnals in seine Komponenten.

Man versetzt 1 g Hypnal mit 5 ccm verd. Natronlauge. Beim kräftigen Schütteln zersetzt sich die Verbindung unter schwacher Wärmeentwicklung. Das zurückgebildete Chloralhydrat wird gleich weiter zu Chloroform zersetzt, das sich bald als Oel am Boden sammelt. Trennt man das Oel von der überstehenden wässerigen Lösung ab und läßt es offen stehen, so scheiden sich nach kurzer Zeit derbe, prismatische Kristalle von reinem Antipyrin (Fp. 112°) ab.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Antipyrin und Chloralhydrat (1 : 2) [Bihypnal].

$C_{11}H_{12}ON_2$, 2 $C_2H_3O_2Cl_3$

Man verfährt auf die gleiche Weise wie bei der Darstellung des Hypnals; nur nimmt man zweckmäßig einen Ueberschuß an Chloralhydrat, da sonst leicht mit Bihypnal etwas von der Verbindung 1 : 1 auskristallisiert, die in Wasser sehr viel schwerer löslich ist. Reines Bihypnal erhält man beim Zusammenschmelzen von 3 g Antipyrin mit 7 g Chloralhydrat. Aus konzentrierter wässeriger Lösung scheiden sich nach einigem Stehen kleine, prismatische Nadeln ab, die den gleichen Schmelzpunkt wie das Hypnal (68°) besitzen.

0,1979 g Sbst. gaben 9,5 ccm N (24°, 755 mm)
$C_{15}H_{18}O_5N_2Cl_6$ (Mol.-Gew. 518,9)
Ber. N 5,40% Gef. N 5,48%

Béhal gibt an:

Ber. N 5,39% Gef. N 5,54%

Auch die thermische Analyse zeigt deutlich, daß Antipyrin und Chloralhydrat zwei Verbindungen miteinander geben. E. Tsakalotos[1]) hat die Erstarrungskurve dieses Systems aufgenommen; seine Daten seien hier mitgeteilt.

Daten für die Erstarrungskurve.

Molekularprozente Chloralhydrat:					
0	25,49	36,20	44,25	47,76	50
54,16	55,17	57,42	62,18	66,20	72,09
72,62	79,15	85,21	96,12	96,55	100
Erstarrungspunkte:					
108,9°	77,7°	57,2°	57,5°	61,7°	62,3°
59,1°	57,2°	57,3°	60,2°	61,8°	56,8°
56°	44,7°	33,8°	39,9°	43,3°	51,6°

Die Erstarrungskurve besitzt zwei deutliche Temperaturmaxima, bei denen der Gehalt an Chloralhydrat, in Molen gerechnet, 50% und 66% beträgt. Daß die Temperaturwerte etwas tiefer liegen als die Schmelzpunkte der isolierten Verbindungen, ist durch die thermische Methode, bei der leicht geringe Unterkühlungen eintreten, bedingt.

Darstellung und Analyse der Verbindung $C_{13}H_{13}O_2N_2Cl_3$.

Um diese Verbindung, die A. Béhal[2]) als Anhydrid des Monochloralantipyrins bezeichnet, in analysenreinem Zustande zu erhalten, verfährt man folgendermaßen: 10 g Hypnal werden solange auf 105—110° erwärmt, bis der eigentümlich stechende Geruch des Chlorals verschwunden ist. Dann läßt man den roten Syrup unter ständigem

[1]) E. Tsakalotos, Bull. **13**, 281 (1913), C. 1913, I, 1607.
[2]) A. Béhal, A. ch. (6) **27**, 330 (1892).

Reiben erstarren, schlämmt die feingepulverte Masse mit Wasser auf und filtriert. Das wasserunlösliche Rohprodukt muß mindestens dreimal aus Alkohol umkristallisiert werden. Der Schmelzpunkt des weißen, feinen Kristallpulvers liegt, wie auch G. Cohn[1]) angibt, bei 197°.

1. Chlorbestimmung (nach Carius):

0,1674 g Substanz gaben 0,2135 g AgCl
Ber. Cl 31,74% Gef. Cl 31,56%

2. Stickstoffbestimmung:

0,1624 g Sbst. gaben 12,1 ccm N (22°, 755 mm)
Ber. N 8,35% Gef. N 8,56%

3. C- und H-Bestimmung:

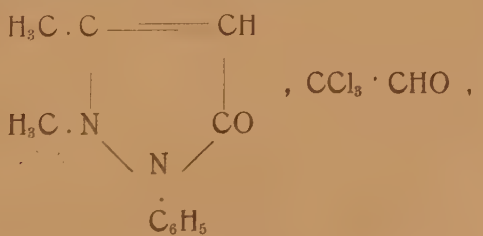
a) Kohlenstoff

0,1454 g Sbst. gaben 0,2502 g CO_2
Ber. C 46,50% Gef. C 46,93%

b) Wasserstoff

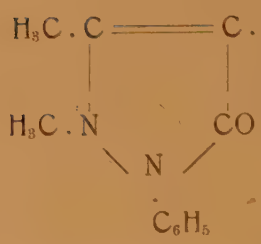
0,1454 g Sbst. gaben 0,0532 g Wasser
Ber. H 3,91% Gef. H 4,01%

Nach diesen Analysendaten könnte sowohl eine Molekülverbindung aus Antipyrin und Chloral:



wie auch eine Valenzverbindung

[1]) G. Cohn gibt eine Uebersicht über die Derivate des Chlorals in der pharm. Zentralhalle **51**, 655, 678 (1910).



vorliegen. Daß die letztere Annahme, die auch W. Krey[1]) vertritt, richtig ist, ergibt sich erstens daraus, daß die Verbindung im Gegensatz zum Hypnal mit Eisenchlorid keine Rotfärbung gibt, zweitens auch daraus, daß beim Behandeln mit verdünnter Natronlauge kein Chloroform entsteht.

Beim Versuch, das Oxim der Verbindung nach der üblichen Methode darzustellen, wurde stets das Ausgangsmaterial zurückerhalten, wenigstens ein sicherer Beweis dafür, daß wir in ihr keine Additionsverbindung vor uns haben, die einer solchen Behandlungsweise nicht standhalten würde. Auch ein Versuch im Einschmelzrohr bei 110° führte zu keinem Ergebnis.

Alle Versuche, beim Auskristallisieren von Antipyrin aus Chloral eine Molekülverbindung zu erhalten, schlugen fehl (das Chloral wurde nach einer Vorschrift im „Vanino"[2]) unter möglichstem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit dargestellt, Kp. 97°). Bei der Aufarbeitung der Reaktionsmasse zeigte sich die überraschende Tatsache, daß Antipyrin die Polymerisation des Chlorals katalytisch beschleunigt. Versetzt man nämlich 2 g Chloral mit wenigen Antipyrinkriställchen und schüttelt etwas, so erstarrt das Chloral schon nach ganz kurzer Zeit zu glasig durchsichtigem Metachloral[3]) $[(C_2H_4OCl_3)x]$, in dem die eingebetteten Antipyrinkristalle noch gut zu sehen sind.

---

[1]) W. Krey, Diss., Jena 1892.
[2]) L. Vanino, Präp. Chem., S. 63 (1923).
[3]) Nähere Angaben im Beilstein-Prager-Jacobson, Bd. I, S. 618.

13. Versuch mit Butylchloralhydrat.

Das uns von der I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, überlassene Butylchloralhydrat wurde durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt. Es bildete kleine, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 77°. Der Erweichungspunkt lag bei 72°.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Antipyrin + Butylchloralhydrat (1 : 1).

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_4H_7O_2Cl_3$

Die Angaben von B. Calderato [1]) über die Darstellungsweise und den Schmelzpunkt des Systems Antipyrin + Butylchloralhydrat stimmen auf die Additionsverbindung, seine Angaben über die chemischen Eigenschaften und die Analyse des Systems aber auf das weiter unten beschriebene Kondensationsprodukt der Komponenten.

Zur Darstellung der Molekülverbindung wurden nach der Vorschrift Calderatos 10 g Butylchloralhydrat mit 9,7 g Antipyrin verrieben, ein Teigigwerden des Komponentengemisches konnte von mir nicht festgestellt werden (die Taupunktslinie des zugehörigen Systems deutet ja auch nicht darauf hin). Aus dem mit 150 ccm Wasser versetzten Gemisch schied sich beim Erwärmen am Boden des Becherglases ein schwach gelbliches Oel ab, das bald zu einem Kristallkuchen erstarrte. Aus Wasser umkristallisiert, erhielt ich gut ausgebildete Prismen vom Schmelzpunkt 72°, die ganz analog dem Hypnal mit Eisenchlorid eine tiefe Rotfärbung geben.

0,1872 g Sbst. gaben 12,0 ccm N (18°, 746 mm)

$C_{15}H_{19}O_3N_2Cl_3$ (Mol.-Gew. 381,55)

Ber. N 7,34% Gef. N 7,38%

---

[1]) B. Calderato, Boll. Chim. Farm., **41**, 669 (1902); C. 1902, II, 1387.

Spaltung der Molekülverbindung in die Komponenten.

Man schlämmt 1 g der fein gepulverten Substanz in Wasser auf und versetzt die Aufschlämmung mit nicht mehr verdünnter Natronlauge, als zur Spaltung notwendig ist. Unter Erwärmung tritt ein süßlicher, chloroformähnlicher Geruch auf, der von dem zersetzten Butylchloralhydrat herrührt. Das entstandene Dichlorpropen ($CH_3 . CH = CCl_2$) setzt sich als schweres, farbloses Oel am Boden des Gefässes ab. Das aus der eingeengten wässerigen Lösung erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert und zeigt dann den Schmelzpunkt des Antipyrins (112°). Das Kondensationsprodukt aus Butylchloralhydrat und Antipyrin ($C_{15}H_{17}O_2N_2Cl_3$, Fp. 145°) zeigt nach W. Krey[1]) und G. Cohn [1]) keine Eisenchloridreaktion und ist gegen verd. Laugen, analog dem Monochloralantipyrin, beständig.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Butylchloralhydrat:

0 11 20 30 38 43 50 60
70 80 85 90 100

Auftaupunkte:

110° 66° 66° 66° 66° 66° 66° 56°
56° 56° 56° 56° 72°

Schmelzpunkte:

112° 105° 97° 85° 73° 68° 70° 69°
63° 61° 64° 68° 77°

Die Form der Auftaulinie und das deutliche Temperaturmaximum der Schmelzkurve zeigen eine Molekülverbindung der Komponenten im Molekularverhältnis 1 : 1 an. Der Schmelzpunkt der isolierten Verbindung (72°) stimmt

[1]) a. a. O. (s. Seite 37, 38).

auch gut mit dem Maximum der Kurve überein, das bei 71° liegt.

14. Versuch mit p-Oxybenzoesäuremethylester.

Käuflicher p-Oxybenzoesäuremethylester wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol gereinigt. Die mittleren Fraktionen konnten dann als Kurvenmaterial verwendet werden. Ueber den Schmelzpunkt der Substanz findet man in der Literatur verschiedene Angaben. A. Ladenburg [1]) gibt einen Schmelzpunkt von 17°, H. v. Hoessle [2]) von 131° an. Ich fand, daß die großen triklinen Kristalle bei 124° weich wurden und bei 127° durchschmolzen.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Oxybenzoesäuremethylester:

0	20	35	40	45	50	60	80	100
Auftaupunkte:								
110°	11°	11°	11°	11°	11°	11°	11°	124°
Schmelzpunkte:								
112°	94°	70°	48°	35,5°	60°	84°	113°	127°

Die beiden Aeste der Schmelzkurve schneiden sich im eutektischen Punkt; eine Molekülverbindung existiert also nicht.

Da die Taupunkte des Systems unter Zimmertemperatur liegen, wurde die schon auf Seite 28 beschriebene Aufnahmemethodik angewandt; nur mußte in diesem Falle noch mit Eis gekühlt und die Röhrchen verschlossen werden, damit sich nicht die Feuchtigkeit der Luft an der Innenseite

[1]) A. Ladenburg, A. **141**, 250 (1867).
[2]) H. v. Hoessle, J. pr. Ch. (2) **49**, 502 (1894).

der Röhrchen kondensierte und den Taupunkt noch weiter herunterdrückte. Die erhaltenen Zahlen waren Mittelwerte aus mehreren Daten, die stets dicht beieinander lagen.

15. Versuch mit β-Naphtylamin.

Das reine, vor Licht aufbewahrte β-Naphtylamin schmolz bei 111°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente β-Naphtylamin:

0	20	30	40	43	45	47	50
		59	77	90	100		

Auftaupunkte:

110°	53°	53°	53°	53°	52°	52,5°	53°
		53°	53°	53°	110°		

Schmelzpunkte:

112°	97°	84°	69°	63°	59°	55°	60°
		75°	95°	105°	111°		

Die aus diesen Daten gezeichnete Kurve stimmt gut überein mit der von L. Wang [1]) bestimmten Kurve des gleichen Systems; eine Verbindung existiert in diesem Falle nicht.

16. Versuch mit p-Aminobenzoesäuremethylester.

p-Aminobenzoesäuremethylester wurde nach den Vorschriften von Schlosser [2]), Wilbrand [3]) und Einhorn [4]) aus dem käuflichen p-Nitrotuluol über p-Nitrobenzoesäure

---

[1]) L. Wang, Diss. Bonn, 1926.
[2]) A. Schlosser und H. Skraup, Monatshefte 2, 519 (1881).
[3]) J. Wilbrand und F. Beilstein, A. 128, 264 (1863).
[4]) A. Einhorn, A. 311, 158 (1900).

und p-Aminobenzoesäure durch Behandeln des p-Aminobenzoesäuremethylesterhydrochlorids mit Soda gewonnen.

Die Reduktion der p-Nitrobenzoesäure mit Zinn und Salzsäure trat erst bei längerem Erhitzen auf dem Wasserbade am Rückflußkühler ohne starkes Schäumen ein. Aus der salzsauren Lösung schied sich dann das Doppelsalz des p-Aminobenzoesäurehydrochlorids mit Zinnchlorür ab, das mit verdünntem Ammoniak zerlegt werden mußte. Der rohe p-Aminobenzoesäuremethylester wurde aus Methylalkohol unter Zusatz von heißem Wasser umkristallisiert. Dünne, glimmerglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 112°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Aminobenzoesäuremethylester:

0 10 20 30 40 43 45 48 50 60 70
80 90 100

Auftaupunkte:

110° 54° 54° 54° 54° 54° 54° 54° 54° 54° 54°
54° 54° 110°

Schmelzpunkte:

112° 109° 103° 90° 70° 62° 57° 60° 65° 83° 96°
104° 109° 112°

Die nach diesen Daten gezeichnete Kurve gibt keinen Anhaltspunkt für die Existenz einer Molekülverbindung zwischen Antipyrin und p-Aminobenzoesäuremethylester.

17. Versuch mit m-Aminobenzoesäuremethylester.

m-Aminobenzoesäuremethylester wurde nach den Vorschriften von Erdmann[1]), Gerland[2]) und Cumming[3])

---

[1]) H. Erdmann, Anl. z. Darst. org. Präp., 1894.
[2]) W. Gerland, A. **91**, 188 (1854).
[3]) Ch. Cumming, Proc. Royal Soc. **78**, 103 (1906); C. 1906, II, 1007.

aus käuflicher Benzoesäure über m-Nitrobenzoesäure und m-Aminobenzoesäure durch Behandeln des m-Aminobenzoesäuremethylesterhydrochlorids mit Natriumacetat gewonnen.

Ueber die Eigenschaften des Metaaminobenzoesäuremethylesters findet man in der Literatur widersprechende Angaben[1]); deshalb wurde er einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen. Das ölige Rohprodukt wurde mit Aether aufgenommen, getrocknet und nach dem Abdampfen des Aethers im Vacuum destilliert (Kp. 162—165° bei 19 mm). Beim Kühlen mit einer Eis-Kochsalzmischung erstarrte das Destillat zu einem weißen Kristallkuchen, der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt wurde. Farblose, dünne Blättchen vom Schmelzpunkt 52° (unter vorhergehendem Erweichen bei 49°). Zur Aufnahme der Kurve und zur Analyse wurde der Ester im Vakuumexsikkator neben Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,2794 g Sbst. gaben 22,0 ccm N (19°, 755 mm)

Ber. N 9,27% Gef. N 9,15%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente m-Aminobenzoesäuremethylester:

0 20 40 50 60 65 70 80 90 100

Auftaupunkte:

110° 15° 15° 15° 15° 15° 15° 15° 15° 49°

Schmelzpunkte:

112° 93° 67° 50° 29° 22° 32° 43° 49° 52°.

Da die Taupunkte unter Zimmertemperatur liegen, mußte man wie beim 14. System verfahren. Die nach den so erhaltenen Zahlen gezeichnete Schmelzkurve und auch die Form der Auftaulinie zeigen keine Molekülverbindungen zwischen den Komponenten an.

---

[1]) Chancel (Jahresber. 1850, 419) beschreibt den Ester als ein Oel; K. Auwers (A. 332, 196 Anm.) findet einen Schmelzpunkt von 36—38°.

Die Kristallisationsversuche verliefen ebenfalls negativ, da aus den alkoholischen Lösungen der Komponentengemische stets Antipyrin für sich allein auskristallisierte (Fp. 112°).

18. Versuch mit o-Aminophenol.

Das angewandte o-Aminophenol war ein technisches Produkt der I. G. Farbenindustrie, Werk Leverkusen, dessen Reinigung einige Schwierigkeiten bereitete, da die Substanz in Lösungen außerordentlich luftempfindlich ist. Zunächst wurde eine Sublimation im Stickstoffstrom versucht, wobei das Rohr im elektrischen Ofen geheizt und die Temperatur mittels Thermoelement gemessen wurde. Die besten Ausbeuten lieferte die Sublimation im Vakuum. Die Birne darf nur soweit in das Heizbad eintauchen, wie innen die Substanz eingefüllt ist. Auch darf die Temperatur höchstens 155—160° betragen. Das o-Aminophenol sublimiert dann langsam in farblosen, wundervoll perlmutterglänzenden Blättchen. Nach dreimaliger Sublimation erhält man ein ganz reines Produkt, das in trockener Luft recht beständig ist. Nach den meisten Literaturangaben liegt der Schmelzpunkt bei 170°; ich fand, daß das Sublimationsprodukt unter starker Braunfärbung bei 174° schmilzt, wie auch im Chemikerkalender angegeben ist.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente o-Aminophenol:										
0	14	20	26	30	35	40	50	60	80	100
Auftaupunkte:										
110°	52°	52°	52°	52°	52°	52°	52°	52°	52°	171°
Schmelzpunkte:										
112°	95°	85°	72°	58°	77°	99°	129°	148°	165°	174°

Um die Schmelzpunkte, die über 120° liegen, festzustellen, mußte das Bad zunächst bis kurz unter die Schmelztemperatur vorgewärmt werden.

Die aus den so erhaltenen Zahlen gezeichnete Kurve weist weder einen Knick noch ein Temperaturmaximum auf; es existiert also keine Verbindung zwischen den beiden Komponenten.

Die Versuche, eine Molekülverbindung in kristallisierter Form zu erhalten, schlugen ebenfalls fehl, da aus den alkoholischen Lösungen der Komponentengemische stets das o-Aminophenol für sich allein auskristallisierte (Fp. 174°).

19. Versuch mit Orthoform „neu".

Das angewandte Orthoform „neu" ist ein zur Lokalanästhesie gebrauchtes Handelsprodukt der Höchster Farbwerke, das sich von dem ursprünglich in den Handel gebrachten Orthoform durch den Schmelzpunkt und das Verhalten gegenüber konz. Salpetersäure deutlich unterscheidet. Da die Verbindung besonders in der Wärme sauerstoffempfindlich ist, wird sie am besten folgendermaßen gereinigt. Man löst die Substanz in möglichst wenig warmem Alkohol, filtriert von den ungelösten Verunreinigungen ab und gießt die klare Lösung in ziemlich viel heißes Wasser, dessen Temperatur aber 75° nicht übersteigen darf. Nach ruhigem Stehen kristallisieren dann prächtige, lange farblose Nadeln aus, die bei 142° schmelzen.

Die Verbindung existiert noch in einer zweiten Modifikation, die nach Einhorn[1]) bei 111° schmilzt. Sie wurde aus Wasser durch Zusatz von einigen Tropfen Aethylendiamin in Form von kleinen prismatischen Kristallen erhalten, die bei 111° weich wurden. Bei höherer Temperatur werden sie wieder fest, um dann erst bei 142° durch-

---

[1]) A. Einhorn, A. 325, 305 (1903).

zuschmelzen. Eine Kurve konnte daher mit dieser zweiten Modifikation nicht aufgenommen werden.

Darstellung der Molekülverbindung Antipyrin + Orthoform „neu" (1:1).

$C_{11}H_{12}ON_2$, 1 $C_8H_9O_3N$

Die Verbindung ist schon von A. Einhorn[1]) dargestellt und auf ihre Eigenschaften hin näher untersucht worden.

Aus Essigsäureäthylester schied sich die Molekülverbindung in großen durchsichtigen Kristallen ab, die einen scharfen Schmelzpunkt bei 92° besaßen (Einhorn fand 93°).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Orthoform „neu":

0 10 20 30 35 40 47 50 54 60 70
80 90 100

Auftaupunkte:

110° 70° 70° 70° 70° 70° 86° 86° 86° 86° 86°
86° 86° 139°

Schmelzpunkte:

112° 105° 95° 78° 80° 88° 91° 90° 88° 93° 115°
128° 137° 142°

Das aus diesen Daten erhaltene Kurvenbild bestätigt aufs beste die Existenz einer kristallisierten Verbindung 1 : 1 zwischen Antipyrin und Orthoform „neu". Das Temperaturmaximum der Schmelzlinie stimmt mit dem Schmelzpunkt der Verbindung überein und liegt bei einem Antipyringehalt von 53%, während die Verbindung (1 : 1) 52,96% Antipyrin enthält.

[1]) A. Einhorn, A. 325, 318 (1903).

Zweiter Abschnitt.

Versuche mit Acetylaminoantipyrin.

Acetylaminoantipyrin wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Kleine, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 200° (unter vorhergehendem Erweichen bei 198°).

20. Versuch mit Voluntal.

Nähere Angaben über das Voluntal sind schon auf Seite 29 gemacht worden.

Alle Versuche, die durch die Auftauschmelzkurve angezeigte Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten, verliefen negativ. Als Lösungsmittel dienten Methylalkohol, Aethylalkohol und Chloroform. Aus Methylalkohol schieden sich nacheinander große rhombische Platten von Acetylaminoantipyrin (Fp. 200°) und derbe, kurze Nadeln von Voluntal (Fp. 64°) ab. Aus Chloroform kristallisierte stets das Acetylaminoantipyrin für sich als feines kristallines Pulver aus (Fp. 200°).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Voluntal:

0	10	20	30	40	43	47	50	60	66	70
			80	86	90	95	100			

Auftaupunkte:

198°	102°	96°	96°	96°	98°	62°	51°	51°	51°	51°
			51°	51°	51°	51°	63°			

Schmelzpunkte:

200°	—	—	—	—	—	—[1])	150°	130°	110°	102°
			82°	64°	56°	60°	64°			

[1]) Diese Schmelzpunkte konnten wegen vorzeitiger Zersetzung nicht aufgenommen werden.

Die aus diesen Daten abgeleitete Schmelzkurve besitzt einen deutlichen Knick: die Form der Auftaulinie weist auf eine Verbindung zwischen den Komponenten hin, die 44% Voluntal enthält. Dieser Gehalt dürfte einer Verbindung 1 : 1 entsprechen (43,98% Voluntal). Sie ließ sich, wie oben erwähnt, nicht in kristallisierter Form erhalten.

21. Versuch mit n-Phenylvoluntal.

Näheres über Reinigung und Eigenschaften des Phenylvoluntals findet man auf Seite 30.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Phenylvoluntal:

0	20	30	40	50	60	70	80	85	90	10

Auftaupunkte:

198°	69°	69°	69°	69°	69°	69°	69°	69°	69°	85°

Schmelzpunkte:

200°	188°	180°	173°	162°	145°	126°	79°	78°	81°	87°

Die beiden Kurvenäste der nach diesen Zahlen gezeichneten Schmelzkurve schneiden sich im eutektischen Punkt; eine Molekülverbindung zwischen den beiden Komponenten existiert also nicht.

22. Versuch mit n-Methylphenylvoluntal.

Nähere Angaben über das Methylphenylvoluntal sind schon auf Seite 31 gemacht worden. In diesem System ist nicht der ganze Kurvenverlauf untersucht worden; es wurde nur die Taupunktslinie durch einige Zahlen festgelegt. Da diese bei 35° einen horizontalen Kurvenzug bildet, darf man

annehmen, daß zwischen Acetylaminoantipyrin und n-Methylphenylvoluntal keine Molekülverbindung existiert.

23. Versuch mit Orthoform „neu".

Näheres über Reinigung und Eigenschaften des Orthoform „neu" findet man auf Seite 46.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Orthoform „neu":								
0	20	30	40	50	55	60	70	81
				100				
Auftaupunkte:								
198°	92°	92°	92°	92°	92°	92°	92°	92°
				139°				
Schmelzpunkte:								
200°	179°	165°	145°	113°	98°	108°	124°	133°
				142°				

Da die nach diesen Daten gezeichnete Schmelzkurve kein Maximum aufweist, sondern die beiden Kurvenäste sich im eutektischen Punkt schneiden, existiert zwischen den beiden Komponenten keine Molekülverbindung.

Dritter Abschnitt.

Versuche mit Pyramidon.

Das als Kurvenmaterial verwandte Pyramidon war ein Handelsprodukt; es bestand aus schönen, großen Kristallen, die nach einmaligem Umkristallisieren einen scharfen Schmelzpunkt bei 107° zeigten.

24. Versuch mit n-Methylbarbitursäure.

Nähere Angaben über Darstellung und Eigenschaften der Methylbarbitursäure wurden auf Seite 24 gemacht.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Methylbarbitursäure:

0	10	13	20	30	40	50	60	70	80	100
Auftaupunkte:										
106°	88°	88°	88°	88°	88°	88°	88°	88°	88°	130°
Schmelzpunkte:										
107°	100°	93°	96°	103°	109°	115°	119°	123°	126°	132°

Die nach diesen Daten gezeichnete Schmelzkurve besitzt weder Knick noch Maximum; es existiert also keine Verbindung zwischen Pyramidon und n-Methylbarbitursäure.

25. Versuch mit n-Methylveronal.

Darstellung und Eigenschaften des Methylveronals findet man auf Seite 25 beschrieben.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Methylveronal:

0	12	20	30	40	50	60	70	80	100
Auftaupunkte:									
106°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	151°
Schmelzpunkte:									
107°	102°	97°	98°	114°	126°	135°	141°	147°	154°

Die beiden Kurvenäste der nach diesen Zahlen gezeichneten Schmelzkurve schneiden sich im eutektischen Punkt; der Verlauf der Taupunktslinie zeigt ebenfalls keine Verbindung zwischen den Komponenten an.

26. Versuch mit n-Phenylveronal.

Nähere Angaben über Darstellung und Eigenschaften des Phenylveronals findet man auf Seite 26.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Phenylveronal:

0	10	20	30	40	50	60	70	80	100
Auftaupunkte:									
106°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	89°	174°
Schmelzpunkte:									
107°	102°	97°	94°	118°	133°	147°	157°	165°	177°

Aus diesen Daten ergibt sich ein Kurvenbild, nach dem keine Verbindung zwischen Pyramidon und n-Phenylveronal existiert.

27. Versuch mit Luminal.

Reinigung und Eigenschaften des Luminals wurden schon auf Seite 26 beschrieben.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Pyramidon + Luminal (1 : 1).

$C_{13}H_{17}ON_3$, 1 $C_{12}H_{12}O_3N_2$

1. Man erhält diese Verbindung, wenn man 0,5 g Pyramidon und 0,5 g Luminal vorsichtig zusammenschmilzt, die erkaltete Schmelze in 4 ccm Alkohol auflöst und die Lösung in einem verschlossenen Kölbchen der ruhigen Kristallisation überläßt. Es scheidet sich dann die Verbindung quantitativ in kleinen prismatischen, schwach gelblich gefärbten Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig Aether gewaschen werden. Fp. 132° (I).

Für die Analyse wurde die Verbindung aus Alkohol umkristallisiert und im Vakuumexsikkator neben A-Kohle getrocknet.

0,1406 g Sbst. gaben 18,8 ccm N (22°, 748 mm)
$C_{25}H_{29}O_4N_5$ (Mol. Gew. 463,26)
Ber. N 15,12% Gef. N 15,23%

2. Zu derselben Verbindung gelangt man auch, wenn man 0,665 g Pyramidon und 0,335 g Luminal (Molekularverhältnis etwa 2 : 1) anwendet. Die Isolierung der Additionsverbindung geschieht wie vorstehend angegeben. Man erhält wiederum einheitliche, prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 132° (II), die in der Mischprobe mit Substanz (I) keine Depression geben.

3. Wenn man ein Gemisch von 0,75 g Pyramidon und 0,25 g Luminal (Molekularverhältnis etwa 3 : 1), ohne es zusammenzuschmelzen, in 5 ccm Alkohol löst, scheidet sich wiederum die gleiche Verbindung wie bei 1. und 2. in schönen, farblosen prismatischen Nadeln ab (Fp. 132°).

0,1658 g Subst. gaben 22,0 ccm N (23°, 754 mm)
$C_{25}H_{29}O_4N_5$ (Mol. Gew. 463,26)
Ber. N 15,12% Gef. 15,18%

Versuche, eine Molekülverbindung Pyramidon + Luminal im Molekularverhältnis 2 : 1 in kristallisierter Form zu erhalten, führten zu keinem Ergebnis. Die im folgenden mitgeteilte thermische Analyse deutet auch nur auf eine Verbindung 1 : 1 hin.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Luminal:

0 5 10 15 20 30 40 50 55
60 70 80 90 100

Auftaupunkte:

106° 96° 96° 96° 96° 96° 96° 123° 123°
123° 123° 123° 123° 172°

Schmelzpunkte:

107° 105° 101° 100° 111° 124° 130° 132° 131°
140° 153° 161° 168° 175°

Die aus diesen Versuchsdaten abgeleitete Schmelzpunktskurve besitzt ein Temperaturmaximum bei 50 Gewichtsprozenten Luminal. Die Verbindung 1 : 1 enthält 50,10% Luminal.

Die Schmelzen dieses System haben über 130° eine tief grünstichig gelbe Farbe. In der Patentliteratur[1]) wird diese Färbung direkt als ein Beweis dafür angesehen, daß zwischen den Komponenten eine Additionsverbindung vorliegt. Diese Behauptung ist unrichtig. Die Färbung der Schmelze rührt von einer Oxydation durch den Luftsauerstoff her; denn sie beginnt, wie man im Schmelzpunktröhrchen deutlich sehen kann, stets an der Oberfläche. Ferner tritt sie in Systemen auf, bei denen gar keine Molekülverbindungen existieren.

28. Versuch mit Urethan.

Nähere Angaben über Reinigung und Eigenschaften des Urethans sind auf Seite 28 gemacht worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Urethan:

0 20 30 40 50 55 60 65 70 80 90 100

Auftaupunkte:

106° 35° 35° 35° 34° 34° 34° 34° 34° 34° 34° 47°

Schmelzpunkte:

107° 91° 79° 69° 57° 51° 45° 38° 41° 44° 47° 50°

Da die Taupunkte des Systems nicht sehr weit über Zimmertemperatur liegen, so wurden die einzelnen Punkte

---

[1]) A. P. I, 478, 463 (Abbott Laboratories); C. 1925, I, 903 und A. P. I, 494 127 (Hoffmann-La Roche).

in der gleichen Weise bestimmt, wie es für das System Antipyrin + Urethan angegeben ist.

Die beiden Kurvenäste der Schmelzkurve schneiden sich im Eutektikum; eine Molekülverbindung zwischen den beiden Komponenten existiert also nicht.

29. Versuch mit n-Phenylurethan.

n-Phenylurethan wurde nach den Vorschriften von Lehmann[1]) und Jeffreys[2]) aus Benzoylchlorid über Benzamid durch Behandeln des letzteren mit Alkohol, Brom und Alkali gewonnen. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt im Vakuum destilliert und aus warmem Wasser umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der gut ausgebildeten rhombischen Kristalle lag bei 51° (unter vorhergehendem Erweichen bei 48°).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Phenylurethan:									
0	20	40	50	60	65	71	80	90	100
Auftaupunkte:									
106°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	20°	48°
Schmelzpunkte:									
107°	92°	71°	55°	31°	26°	33°	41°	47°	51°

Da die Auftaulinie dieses Systems unter Zimmertemperatur lag, mußten die Auftaupunkte in geschlossenen und vorgekühlten Schmelzpunktsröhrchen bestimmt werden.

Das auf diese Weise erhaltene Kurvenbild weist kein Maximum auf; die beiden Komponenten geben also keine Molekülverbindung miteinander.

---

[1]) A. Lehmann, Z. f. physiol. Ch., **17**, 407 (1893).
[2]) E. Jeffreys, Am. Chem. J. **22**, 41 (1899).

30. Versuch mit Voluntal.

Nähere Angaben über Reinigung und Eigenschaften des Voluntals findet man auf Seite 29.

Die Isolierung, Analyse und Spaltung der Molekülverbindung (1 : 1) ist von P. Pfeiffer und O. Angern [1]) ausführlich beschrieben worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Voluntal:

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Auftaupunkte:

106° 85° 74° 74° 74° 66° 45° 45° 45° 45° 63°

Schmelzpunkte:

107° 103° 97° 84° 76° 75° 72° 64° 49° 58° 64°

Die nach den erhaltenen Daten gezeichnete Schmelzkurve besitzt ein deutliches Temperaturmaximum bei dem Molekularverhältnis 1 : 1.

Dieses Kurvenbild zeigt gute Uebereinstimmung mit der von Pfeiffer und Angern aufgenommenen Kurve.

31. Versuch mit n-Phenylvoluntal.

Nähere Angaben über das n-Phenylvoluntal wurden auf Seite 30 gemacht.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Phenylvoluntal:

0 10 20 30 40 50 58 62 65 70 80 90 100

Auftaupunkte:

106° 75° 35° 29° 29° 29° 29° 29° 29° 29° 29° 31° 85°

Schmelzpunkte:

107° 103° 98° 90° 79° 63° 47° 35° 33° 46° 68° 79° 87°

---

[1]) P. Pfeiffer und O. Angern, Pharm. Ztg., **71**, 294 (1926).

Da die Schmelzen dieses Systems (besonders in der Nähe des Eutektikums) außerordentlich zähflüssig sind, so müssen, um keine zu hohen Werte zu bekommen, die Komponenten gut pulverisiert und die Gemische langsam erhitzt werden. Die erhaltenen Zahlen bilden Mittelwerte aus mehreren Daten, die nahe beieinanderlagen.

Die Kurvenäste der Schmelzlinie schneiden sich im eutektischen Punkt; eine Verbindung zwischen Pyramidon und n-Phenylvoluntal existiert also nicht.

32. Versuch mit n-Methylphenylvoluntal.

Die Reinigung und Eigenschaften des n-Methylphenylvoluntals findet man auf Seite 31 beschrieben.

Da die Schmelzpunkte der beiden Komponenten des Systems weit auseinander liegen, so wurden nur einige Punkte der Auftaulinie bestimmt, die alle bei 32° lagen. Dieser horizontale Verlauf der Auftaukurve zeigt an, daß keine Verbindung zwischen den Komponenten existiert.

An dieser Stelle möge erwähnt werden, daß auch das Verhalten des Pyramidons gegenüber n-Dimethylvoluntal untersucht wurde. Da diese Substanz bei Zimmertemperatur flüssig ist, wurde Pyramidon in ihr aufgelöst und die Lösung der Kristallisation überlassen. Nach einigem Stehen schieden sich gut ausgebildete Prismen ab, die den Schmelzpunkt (107°) des Pyramidons besaßen. Eine Additionsverbindung war nicht zu erhalten.

33. Versuch mit Cholesterin.

Nähere Angaben über Reinigung und Eigenschaften des Cholesterins wurden auf Seite 32 gemacht.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Cholesterin:

0	10	20	30	40	50	60	70
			80	100			

Auftaupunkte:

107°	91°	91°	91°	91°	91°	91°	91°
			91°	144°			

Schmelzpunkte:

108°	106°	101,5°	95°	97°	105°	114°	122°
			130°	146°			

Die nach den erhaltenen Zahlen gezeichnete Schmelzkurve besitzt weder einen Knick noch ein Temperaturmaximum; eine Verbindung zwischen Pyramidon und Cholesterin existiert also nicht.

34. Versuch mit Butylchloralhydrat.

Die Reinigung und Eigenschaften des Butylchloralhydrats sind beim 13. Versuch beschrieben worden.

Darstellung der Molekülverbindung Pyramidon + Butylchloralhydrat (1 : 1).

$C_{13}H_{17}ON_3$, 1 $C_4H_7O_2Cl_3$

Die unter dem Namen „Trigemin“ allgemein bekannte Verbindung konnte nach den drei Vorschriften in der Patentliteratur [1]) sehr leicht hergestellt werden. Aus Wasser umkristallisiert, erhielt ich sehr dünne, lange Nadeln, die bei 84° schmolzen. Dieser Schmelzpunkt stimmt gut überein mit dem Temperaturmaximum der im folgenden beschriebenen Schmelzpunktskurve.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Butylchloralhydrat:

0	10	20	30	40	50	60	70
		80	90	100			

Auftaupunkte:

106°	78°	78°	78°	78°	70°	58°	58°
		58°	58°	72°			

[1]) Friedländer, Fortschr. d. Teerfarbenfabr., Bd. VII, S. 636.

Schmelzpunkte:

107,5° 103° 93° 79,5° 83° 82° 76° 65°
64° 71° 77°

Die nach diesen Daten erhaltene Schmelzkurve zeigt ein deutliches Maximum bei 45 Gewichtsprozenten Butylchloralhydrat; die Molekülverbindung 1 : 1 enthält 45,56% Butylchloralhydrat.

35. Versuch mit p-Oxybenzoesäuremethylester.

Nähere Angaben über die Reinigung und Eigenschaften des p-Oxybenzoesäuremethylesters findet man auf Seite 41.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Oxybenzoesäuremethylester:

0 20 30 35 40 41 43 45
51 60 70 80 100

Auftaupunkte:

107° 32° 32° 32° 32° — — 32°
32° 32° 32° 32° 124°

Schmelzpunkte:

108° 88° 71° 57° 43° 40° 38° 51°
77° 96° 111° 120° 127°

Die Bestimmung der Taupunkte geschah auf die gleiche Weise wie beim sechsten Versuch. Die nach den erhaltenen Daten gezeichnete Schmelzpunktskurve besitzt kein Maximum; es existiert also keine Verbindung der Komponenten.

36. Versuch mit β-Naphtylamin.

Nähere Angaben über β-Naphtylamin wurden auf Seite 42 gemacht.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente β-Naphtylamin:

0 10 20 30 35 40 45 47
60 79 90 100

Auftaupunkte:

107^0 59^0 59^0 59^0 59^0 59^0 59^0 59^0
59^0 59^0 59^0 110^0

Schmelzpunkte:

108^0 101^0 92^0 80^0 72^0 62^0 66^0 71^0
87^0 102^0 108^0 111^0

Aus diesen Daten ergibt sich eine Schmelzpunktskurve, nach der keine Verbindung zwischen Pyramidon und β-Naphtylamin existiert.

37. Versuch mit m-Aminobenzoesäuremethylester.

Die Darstellung und Eigenschaften des Esters sind auf Seite 42 beschrieben worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente m-Aminobenzoesäuremethylester:

0 20 40 50 60 65 70 80
90 100

Auftaupunkte:

106^0 20^0 20^0 20^0 20^0 20^0 20^0 20^0
20^0 49^0

Schmelzpunkte:

107^0 90^0 67^0 52^0 33^0 25^0 35^0 45^0
50^0 52^0

Da die Auftaupunkte dieses Systems unter Zimmertemperatur lagen, so mußten sie in vorgekühlten und verschlossenen Schmelzpunktröhrchen bestimmt werden.

Die Schmelzkurve besitzt kein Temperaturmaximum; eine Verbindung zwischen den beiden Komponenten existiert also nicht.

38. Versuch mit p-Aminobenzoesäuremethylester.

Angaben über die Darstellung und Reinigung des Esters sind auf Seite 42 gemacht worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Aminobenzoesäuremethylester:

0 10 20 30 35 37 42 45
55 60 80 90 100

Auftaupunkte:

107^0 63^0 63^0 63^0 63^0 63^0 63^0 63^0
63^0 63^0 63^0 63^0 110^0

Schmelzpunkte:

108^0 101^0 91^0 78^0 70^0 65^0 70^0 74^0
85^0 91^0 105^0 110^0 112^0

Die beiden Kurvenäste der nach diesen Daten gezeichneten Schmelzpunktslinie schneiden sich im eutektischen Punkt; es existiert daher keine Verbindung der Komponenten.

39. Versuch mit o-Aminophenol.

Nähere Angaben über die Reinigung und Eigenschaften des o-Aminophenols findet man auf Seite 45 aufgezeichnet.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente o-Aminophenol:

0 10 15 20 25 30 40 50
60 80 100

Auftaupunkte:

106° 70° 70° 70° 70° 70° 70° 70°
70° 70° 171°

Schmelzpunkte:

107° 95° 86° 74° 87° 105° 130° 150°
162° 171° 174°

Die zugehörige Schmelzpunktskurve besitzt weder einen Knick noch ein Maximum; eine Molekülverbindung zwischen Pyramidon und o-Aminophenol existiert also nicht.

40. Versuch mit Orthoform „neu"

Die Reinigung und Eigenschaften des Orthoform „neu" findet man auf Seite 46 beschrieben.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Orthoform „neu":

0 10 20 30 37 39 41 43
50 60 80 100

Auftaupunkte:

106° 55° 55° 55° 55° — 55° 55°
55° 55° 55° 139°

Schmelzpunkte:

107,5° 99° 89° 75° 59° 65° 73° 78°
96° 115° 134° 142°

Da die beiden Kurvenäste der nach diesen Daten gezeichneten Schmelzkurve sich im eutektischen Punkt schneiden, ist eine Molekülverbindung zwischen den beiden Komponenten nicht anzunehmen. A. Einhorn[1]) beschreibt nun die Isolierung einer kristallisierten Verbindung 1 : 1. Der Einhornsche Versuch wurde wiederholt; aber trotz mannigfacher Abänderung der Konzentrationen und der Lösungs-

[1]) A. Einhorn, A. **325**, 317 (1902).

mittel blieb das Ergebnis stets negativ. Aus Toluol (von Einhorn angegeben) schied sich immer Orthoform „neu“ für sich allein aus (Fp. 142°).

Vierter Abschnitt.

Versuche mit Sarkosinanhydrid.

Sarkosinanhydrid wurde durch Erhitzen von Sarkosin auf 205—210° gewonnen[1]). Das Rohprodukt kristallisiert man zweckmäßig mehrmals aus Alkohol um; man erhält dann große spießige Kristalle vom Schmelzpunkt 146°.

41. Versuch mit Barbitursäure.

Nähere Angaben über die Darstellung und Eigenschaften der Barbitursäure wurden auf Seite 23 gemacht.

Alle Versuche, die durch das Kurvenbild angezeigte Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten, verliefen negativ. Als Lösungsmittel dienten Wasser, Alkohol + Wasser und Eisessig. Trotz mannigfacher Abänderung der Konzentrationen schied sich aus der Lösung der Komponentengemische stets entweder die wasserhaltige Säure (aus Wasser und verd. Alkohol in schönen derben Nadeln) oder die wasserfreie Säure (aus Eisessig) ab, die sich bei 241—244° zersetzte.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Barbitursäure:

0	5	10	15	20	30	40	50
	60	65	70	80	90	100	

---

[1]) Vgl. G. W. Heimrod, B. 47 (1), 346 (1914).

Auftaupunkte

145 · 132° 132° 132° 132° 132° 132° 132°
132° 201° 201° 201° 201° 242°

Schmelzpunkte:

146° 143° 139° 137° 151° 175° 190° 200°
204° — — — —[1]) 246°

Der aus diesen Zahlen abgeleitete Verlauf des unteren Teiles der Schmelzpunktskurve zeigt einen scharfen Knick. Die Form der Auftaulinie gibt die Existenz einer leicht zersetzlichen Verbindung der Komponenten im Molekularverhältnis 1 : 1 an.

42. Versuch mit n-Methylveronal.

Die Darstellung und Reinigung des Methylveronals findet man auf Seite 25 beschrieben.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Methylveronal:

0 20 30 40 50 53 57 60
70 80 100

Auftaupunkte:

146° 105° 105° 105° 105° 105° 105° 105°
105° 105° 151°

Schmelzpunkte:

147° 136° 129° 122° 112° 108° 110° 115°
125° 135° 154°

Die aus diesen Daten abgeleitete Schmelzkurve besitzt kein Temperaturmaximum. Eine Molekülverbindung zwischen Sarkosinanhydrid und n-Methylveronal existiert also nicht.

---

[1]) Diese Punkte konnten wegen frühzeitiger Zersetzung der Schmelzen nicht aufgenommen werden.

43. Versuch mit n-Phenylveronal.

Darstellung und Eigenschaften des Phenylveronals sind auf Seite 26 beschrieben worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Phenylveronal:

0 20 30 40 50 60 65 70
80 90 100

Auftaupunkte:

146^0 104^0 104^0 104^0 104^0 104^0 104^0 104^0
104^0 104^0 174^0

Schmelzpunkte:

147^0 139^0 134^0 127^0 119^0 110^0 125^0 134^0
151^0 165^0 177^0

Die beiden Kurvenäste der nach diesen Zahlen gezeichneten Schmelzkurve schneiden sich im eutektischen Punkt; es existiert also keine Verbindung zwischen den beiden Komponenten.

44. Versuch mit Luminal.

Nähere Angaben über die Reinigung und Eigenschaften des Luminals findet man auf Seite 27.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + Luminal (1 : 2).

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_{12}H_{12}O_3N_2$

1. Zur Darstellung der Verbindung schmilzt man vorsichtig 0,05 g Sarkosinanhydrid und 0,15 g Luminal zusammen. Nach dem Erkalten löst man die erstarrte Schmelze in 1 ccm heißem Alkohol. Die Kristallisation setzt in einem geschlossenen Gefäße erst nach einigen Stunden ein. Man erhält dann farblose, gut ausgebildete hexagonale Kristalle, die bei 122^0 zu schmelzen beginnen und bei 127^0

klar durchgeschmolzen sind.

Zur Analyse werden die Kristalle im Vakuum neben A-Kohle getrocknet.

0,1360 g Sbst. gaben 16,8 ccm N (20°, 749 mm)
$C_{30}H_{34}O_8N_6$ (Mol. Gew. 606,3)
Ber. N 13,86% Gef. N 14,18%

2. Man erhält diese Verbindung in noch besserer Ausbeute, wenn man einen Ueberschuß von Sarkosinanhydrid anwendet, da Luminal in Alkohol eine relativ geringe Löslichkeit besitzt. Man löst also 0,1 g Sarkosinanhydrid und 0,1 g Luminal in 1,5 ccm Alkohol. Die Isolierung des Additionsproduktes geschieht wie vorstehend angegeben. Es besitzt die gleiche Kristallform und den gleichen Schmelzpunkt wie das obige analysierte Produkt. Die Mischprobe beider Substanzen zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

0,1255 g Sbst. gaben 15,0 ccm N (18°, 758 mm)
$C_{30}H_{34}O_8N_6$ (Mol. Gew. 606,3)
Ber. N 13,86% Gef. N 13,98%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Luminal:

0 10 20 30 40 50 60 70
76,4 80 85 90 100

Auftaupunkte

145° 118° 118° 118° 118° 118° 118° 118°
122° 122° 122° 122° 172°

Schmelzpunkte

146° 142° 137° 128° 121° 124° 126° 127°
128° 132° 146° 157° 175°

Die aus diesen Daten abgeleitete Schmelzpunktslinie weist einen scharfen Knick auf, der sich unmittelbar an das Temperaturmaximum anschließt. Die Form der Auftaukurve

zeigt, in Uebereinstimmung mit der Zusammensetzung der analysierten Verbindung, daß die Molekülverbindung das Molekularverhältnis 1 : 2 besitzt.

45. Versuch mit Urethan.

Die Reinigung und Eigenschaften des Urethans sind auf Seite 28 beschrieben worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung
Sarkosinanhydrid + Urethan (1 : 2).
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_3H_7O_2N$

Man erhält diese Verbindung, wenn man 0,06 g Sarkosinanhydrid und 0,14 g Urethan sehr vorsichtig zusammenschmilzt, die erstarrte Schmelze in 1ccm warmem Alkohol löst und die klare Lösung in einem geschlossenen Kölbchen der ruhigen Kristallisation überläßt; diese setzt schon im Verlauf einer Stunde ein. Es scheiden sich farblose, spröde Nadeln vom Schmelzpunkt 70° ab. Der Erweichungspunkt liegt bei 68°.

Zur Analyse werden die Kristalle im Vakuum neben Phosphorpentoxyd scharf getrocknet.

0,1141 g Sbst. gaben 16,8 ccm N (16°, 766 mm)
$C_{12}H_{24}O_6N_4$ (Mol. Gew. 320, 22)
Ber. N 17,50% Gef. N 17,53%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Urethan:										
0	20	30	40	50	55	60	70	80	90	100
Auftaupunkte:										
145°	68°	68°	68°	68°	68°	45°	45°	45°	45°	47°
Schmelzpunkte:										
146°	133°	123°	110°	90°	74°	70°	67°	63°	52,5°	50°

Bei dem zugehörigen Kurvenbild liegen das Maximum und der Knick der Schmelzkurve und der Knick der Taupunktslinie dicht beieinander. Das angezeigte Molekularverhältnis beträgt 1 : 2.

46. Versuch mit Voluntal.

Nähere Angaben über die Reinigung und Eigenschaften des Voluntals sind auf Seite 29 gemacht worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung
Sarkosinanhydrid + Voluntal (1 : 2).
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_3H_4O_2NCl_3$

Man stellt diese Verbindung am besten nach folgender Vorschrift dar: Man schmilzt 0,08 g Sarkosinanhydrid und 0,22 g Voluntal zusammen und löst die langsam erkaltete und erstarrte Masse in 4 ccm warmem Ligroin (Methyl-, Aethylalkohol und Wasser haben sich als ungeeignet erwiesen). Schon nach kurzem Stehenlassen der klaren Lösung scheiden sich kleine, glänzende Blättchen ab, deren Schmelzpunkt in Uebereinstimmung mit der Schmelzpunktskurve bei 73° liegt.

Zur Analyse trocknet man die Kristalle im Vakuum neben A-Kohle.

0,1168 g Sbst. gaben 11,2 ccm N (20°, 734 mm).
$C_{12}H_{18}O_6N_4Cl_6$ (Mol. Gew. 526,94)
Ber. N 10,63% Gef. N 10,79%

Gewichtsprozente Voluntal:										
0	20	40	50	60	70	80	85	90	95	100
Auftaupunkte:										
145°	67°	67°	67°	67°	67°	52°	52°	52°	52°	63°
Schmelzpunkte:										
146°	131°	110°	96°	76°	72°	70°	60°	58°	62°	64°

Nach diesen Daten ist ein deutliches Maximum in der Schmelzpunktskurve vorhanden, das der Verbindung 1 : 2 entspricht.

47. Versuch mit n-Phenylvoluntal.

Die Reinigung und Eigenschaften des Phenylvoluntals sind auf Seite 30 beschrieben worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung
Sarkosinanhydrid + n-Phenylvoluntal
(1 : 2)
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_9H_8O_2NCl_3$

Man schmilzt 0,08 g Sarkosinanhydrid mit 0,32 g Phenylvoluntal zusammen und löst die erstarrte Schmelze in 2 ccm Alkohol. Dann läßt man das Ganze in einem geschlossenen Kölbchen über Nacht stehen und trocknet die ausgeschiedenen, schönen Kristalle auf Ton im Vakuum neben A-Kohle. Einheitliche, farblose, gut ausgebildete hexagonale Säulen vom Schmelzpunkt 121°, die einen intensiv bitteren Geschmack besitzen.

0,1224 g Sbst. gaben 9,0 ccm N (21°, 755 mm)
$C_{24}H_{26}O_6N_4Cl_6$ (Mol. Gew. 679,0)
Ber. N 8,25% Gef. N 8,48%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Phenylvoluntal:

0 20 40 50 60 70 80 90 95 100

Auftaupunkte:

145° 105° 105° 105° 105° 105° 113° 85° 85° 85°

Schmelzpunkte:

146° 140° 125° 111° 112° 118° 120° 116° 104° 87°

In der zugehörigen Kurve ist ein deutliches Temperaturmaximum vorhanden, welches der Molekülverbindung 1 : 2 entspricht.

48. Versuch mit Cholesterin.

Nähere Angaben über die Reinigung des Cholesterins sind auf Seite 32 gemacht worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Cholesterin:

0	10	20	30	40	51	60	80	100

Auftaupunkte:

145°	143°	142°	141°	141°	141°	141,5°	142°	144°

Schmelzpunkte:

146°	145°	144°	141°	143°	144°	145°	145,5°	146°

In diesem System liegt, wie das Kurvenbild zeigt, Mischkristallbildung vor. Die Rheinboldt'sche Auftaukurve ist hier die sogenannte Soliduskurve und die Schmelzpunktskurve die Liquiduskurve. Der Verlauf der Kurvenlinien zeigt also keine Verbindung zwischen Sarkosinanhydrid und Cholesterin an.

49. Versuch mit Mannit.

Die Reinigung und die Eigenschaften des Mannits sind auf Seite 33 beschrieben worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Mannit:

0	10	19,5	30	40	50	60	70	80	100

Auftaupunkte:

145°	128°	128°	128°	128°	128°	128°	128°	128°	163°

Schmelzpunkte:

146° 143° 138° 135° 145° 152° 157° 160°
163° 166°

Da die nach obigen Zahlen gezeichnete Schmelzpunktskurve weder einen Knick noch ein Maximum aufweist, existiert zwischen den beiden Komponenten keine Molekülverbindung.

50. Versuch mit m-Aminobenzoesäuremethylester.

Die Darstellung und Reinigung des Esters ist auf Seite 42 beschrieben worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + m-Aminobenzoesäuremethylester.

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_8H_9O_2N$

Diese Verbindung erhält man, wenn man 0,09 g Sarkosinanhydrid und 0,21 g m-Aminobenzoesäuremethylester vorsichtig zusammenschmilzt und die langsam erkaltete und erstarrte Schmelze in 1 ccm Alkohol löst. Aus der klaren Lösung scheiden sich nach kurzer Zeit unter Eiskühlung kleine, farblose, zu sternförmigen Drusen angeordnete Kriställchen ab, die bei 64° schmelzen und bei 62° erweichen. An der Luft nehmen sie leicht nach einiger Zeit eine schwache Rosafärbung an.

Zur Analyse kristallisiert man die Verbindung aus Benzol um; die so erhaltenen kleinen, glänzenden Blättchen trocknet man auf Ton im Vakuum neben A-Kohle.

0,1163 g Sbst. gaben 12,9 ccm N (18°, 742 mm)

$C_{22}H_{28}O_6N_4$ (Mol. Gew. 444,26)

Ber. N 12,61% Gef. N 12,70%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente m-Aminobenzoesäuremethylester:

0	20	40	50	60	65	70	80	90	95	100
Auftaupunkte:										
145°	45°	45°	45°	45°	47°	50°	45°	45°	45°	49°
Schmelzpunkte:										
146°	136°	119°	103°	70°	63°	64°	60°	50°	48°	52°

Die nach diesen Daten gezeichnete Kurve besitzt ein Maximum bei 64°. Dieses entspricht einer Verbindung 1 : 2.

51. Versuch mit o-Aminophenol.

Nähere Angaben über die Reinigung und Eigenschaften des o-Aminophenols sind auf Seite 45 gemacht worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + o-Aminophenol (1 : 1).

$C_6H_{10}O_2N_2$, 1 C_6H_7ON

Zur Darstellung der Verbindung wendet man 0,1 g Sarkosinanhydrid, 0,05 g o-Aminophenol und 0,8 ccm Alkohol an. Die Isolierung geschieht wie üblich. Da das o-Aminophenol eine an der Luft sehr leicht veränderliche Substanz ist, so färbt sich die Lösung mit der Zeit gelblich. Die Molekülverbindung läßt sich daher kaum ganz farblos erhalten. Der unter Eiskühlung abgeschiedene Kristallbrei wird möglichst schnell abgesaugt, auf Filtrierpapier gesammelt und sofort auf Ton im Vakuum neben A-Kohle getrocknet. Die filzartigen Nädelchen, die im trockenen Zustand luftbeständig sind, haben einen Schmelzpunkt von 101°.

Aus den Mutterlaugen kristallisiert nach einiger Zeit in geringen Mengen o-Aminophenol in quadratischen Platten aus (Fp. 174°).

0,1539 g Sbst. gaben 22.4 ccm N (18°, 751 mm)

$C_{12}H_{17}O_3N_3$ (Mol. Gew. 251,16)

Ber. N 16,73% Gef. N 16,87%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente o-Aminophenol:

0 10 20 30 35 40 45 50 55 60 70 80 100

Auftaupunkte:

145° 93° 93° 93° 93° 93° 98° 98° 98° 98° 98° 98° 171°

Schmelzpunkte:

146° 132° 124° 108° 95° 99° 101° 100° 114° 127° 148° 160° 174°

Diese Daten sprechen für die Existenz der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + o-Aminophenol (1 : 1).

52. Versuch mit Orthoform „neu".

Die Reinigung des Orthoform „neu" ist auf Seite 46 beschrieben worden.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + Orthoform „neu" (1 : 1).

$C_6H_{10}O_2N_2$, 1 $C_8H_9O_3N$

Zur Isolierung dieser Verbindung dürfen die Komponenten nicht zusammengeschmolzen werden, da sie sich dabei zersetzen. Man löst daher 0,14 g Sarkosinanhydrid und 0,16 g Orthoform „neu" in 5 ccm Alkohol und überläßt das Ganze in einem geschlossenen Kölbchen der ruhigen Kristallisation. Es scheiden sich dann kleine, einheitliche Kristalle von charakteristischer Form (an den beiden Enden verjüngte Nadeln) ab, die bei 146° schmelzen und in Wasser bedeutend schwerer löslich sind als die Komponenten.

Zur Analyse werden sie im Vakuum neben A-Kohle getrocknet.

0,1577 g Sbst. gaben 19,0 ccm N (739 mm, 19°)

$C_{14}H_{19}O_5N_3$ (Mol. Gew. 309,18)

Ber. N 13,59% Gef. N 13,70%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Orthoform „neu“:

0 10 20 30 40 50 54 60 70 80 85 90 100

Auftaupunkte:

145° 121° 121° 121° 121° 121° 135° 118° 118° 118° 118° 118° 139°

Schmelzpunkte:

146° 142° 133° 128° 139° 144° 145° 144° 139° 123° 127° 135° 142°

In der Schmelzkurve ist ein Temperaturmaximum vorhanden. Die Form der Auftaukurve deutet auf die Molekülverbindung 1 : 1 hin.

53. Versuch mit Benzoesäure.

Die aus Wasser umkristallisierte reine Benzoesäure schmolz bei 121°.

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + Benzoesäure (1 : 2)

$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 $C_7H_6O_2$

Zur Darstellung schmilzt man 0,1 g Sarkosinanhydrid mit 0,2 g Benzoesäure zusammen und löst die erstarrte Schmelze in 2 ccm heißem Alkohol auf. Nach 24stündigem Stehen der klaren Lösung im geschlossenen Kölbchen hat sich die Verbindung quantitativ in wundervoll ausgebildeten, farblosen, langen Nadeln, die regelmäßig ✳-förmig angeordnet sind, ausgeschieden. Man wäscht die Kristalle mit wenig Alkohol und trocknet sie im Vakuum neben A-Kohle. Der Schmelzpunkt beträgt in Übereinstimmung mit dem Kurvenbild 97,5°.

0,1598 g Sbst. gaben 10,1 ccm N (18°, 758 mm)

$C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Mol. Gew. 386,2)

Ber. N 7,25% Gef. N 7,39%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Benzoesäure:											
0	20	31	40	46	50	60	70	74	80	90	100
Auftaupunkte:											
145°	81°	81°	81°	81°	81°	81°	85°	85°	85°	85°	120°
Schmelzpunkte:											
146°	129°	111°	92°	85°	91°	96°	95°	94°	106°	115°	121°

Die nach diesen Zahlen gezeichnete Schmelzkurve besitzt ein Temperaturmaximum, das der Molekülverbindung 1 : 2 entspricht.

Da die Benzoesäure bei Temperaturen über 100° merklich zu sublimieren beginnt, so mußten die Schmelzpunkte in zugeschmolzenen Kapillarröhrchen bestimmt werden. Man füllt das Röhrchen 10 mm hoch mit dem Gemisch und schmilzt vorsichtig mit spitzer Gebläseflamme 5 mm darüber zu. Dann befestigt man das Röhrchen mit der Spitze nach unten an der Quecksilberkugel des Thermometers, schmilzt vollständig durch, läßt erstarren und bestimmt dann erst den Schmelzpunkt.

54. Versuch mit p-Toluylsäure.

Die p-Toluylsäure wurde durch Verseifen des p-Tolunitrils[1]) gewonnen. Das Rohprodukt konnte am besten durch mehrmalige Wasserdampfdestillation gereinigt werden. Die so erhaltenen farblosen, kleinen Kristalle schmolzen bei 178° (unter vorhergehendem Erweichen bei 175°).

Darstellung und Analyse der Molekülverbindung Sarkosinanhydrid + p-Toluylsäure (1 : 1)

$C_6H_{10}O_2N_2$, 1 $C_8H_8O_2$

Man erhält diese Verbindung, wenn man 0,15 g Sarkosinanhydrid und 0,1 g p-Toluylsäure vorsichtig zusam-

[1]) J. Herb, A. 258, 9 (1890).

menschmilzt und die erstarrte Masse in 1,5 ccm Alkohol löst. Bei Eiskühlung scheiden sich dann große, glänzende Blättchen aus, die in Uebereinstimmung mit der aufgenommenen Schmelzkurve bei 108° schmelzen.

Zur Analyse trocknet man die Kristalle auf Ton im Vakuum neben A-Kohle.

0,0982 g Sbst. gaben 8,5 ccm N (18°, 768 mm)

$C_{14}H_{18}O_4N_2$ (Mol. Gew. 278,16)

Ber N 10,07% Gef. N 10,26%

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Toluylsäure:

0	20	30	35	41	45	50	55	60	70
				80	100				

Auftaupunkte:

145°	100°	100°	100°	100°	100°	104°	104°	104°	104°
				104°	175°				

Schmelzpunkte:

146°	136°	127°	121°	108°	105°	107°	106°	123°	149°
				162°	178°				

Die nach diesen Zahlen gezeichnete Schmelzpunktskurve besitzt ein schwach ausgebildetes Temperaturmaximum. Es deutet auf die Molekülverbindung 1 : 1 hin.

Die thermische Analyse dieses Systems ist schon von L. Wang[1]) durchgeführt worden. Auch nach seinen Angaben existiert eine Molekülverbindung aus Sarkosinanhydrid und p-Toluylsäure von der Zusammensetzung 1 : 1; nur ist das Maximum der Wang'schen Schmelzkurve so stark abgeflacht, daß sie einen teilweise horizontalen Verlauf besitzt.

---

[1]) L. Wang, Diss. Bonn, 1926.

55. Versuch mit o-Methoxybenzoesäure.

Die o-Methoxybenzoesäure wurde nach Graebe[1]) durch Methylierung der Salicylsäure mittels Dimethylsulfat gewonnen. Zwecks vollständiger Methylierung wurde das Rohprodukt nochmals mit Dimethylsulfat behandelt. Die quantitative Abtrennung der unveränderten Salicylsäure geschah über das Calciumsalz. Die aus heißem Wasser umkristallisierte Verbindung schmolz bei 98° und zeigte mit Eisenchlorid keine Rotfärbung mehr.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente o-Methoxybenzoesäure:											
0	20	31	40	45	50	55	60	65	70	75	
			80	85	90	100					
Auftaupunkte:											
145°	86°	86°	86°	86°	86°	86°	86°	86°	87°	86°	
			86°	86°	86°	95°					
Schmelzpunkte:											
146°	133,5°	124°	114°	107°	100°	89,5°	89°	91°	92°	91°	
			89°	90°	95°	98°					

Die zugehörige Schmelzpunktskurve besitzt ein Temperaturmaximum bei dem Molekularverhältnis 1 : 2 der Komponenten. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem von L. Wang (a.a.O.) angegebenen Kurvenbild überein. Von ihm ist auch die Darstellung der Molekülverbindung in kristallisierter Form beschrieben worden.

---

[1]) C. Graebe, A. **139**, 138 (1866) und A. **340**, 210 (1905).

Fünfter Abschnitt.

Versuche mit α-Methyl-d-glukosid.

Das α-Methylglukosid wurde nach E. Fischer[1]) und nach Böeseken[2]) durch Behandeln von wasserfreiem Traubenzucker (Fp. 146°) mit methylalkoholischer Salzsäure gewonnen. Als Druckgefäß diente eine mit gut passendem Dichtungsring versehene Bierflasche, da so die Temperatur besser zu regulieren war als im Autoklaven. Nach der Aufarbeitung der Reaktionsmasse wurde die Verbindung aus Alkohol umkristallisiert. Es waren aber eine Reihe von Tagen erforderlich, bis sich Kristalle absetzten. Schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 166°. Vor der Verwendung als Kurvenmaterial müssen die Kristalle gut getrocknet werden (im Vakuum bei 150° neben A-Kohle).

56. Versuch mit Hydrochinon.

Das angewandte Hydrochinon wurde durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Schöne, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 172°.

Für die Aufnahme der Kurve diente ein im Vakuumexsikkator neben Phosphorpentoxyd getrocknetes Produkt.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Hydrochinon:

0	10	20	30	35	40	50	60	80	90	100
Auftaupunkte:										
164°	115°	115°	115°	115°	115°	115°	115°	115°	115°	170°
Schmelzpunkte:										
166°	159°	148°	134°	122°	123°	141°	152°	166°	170°	172°

---

[1]) E. Fischer, B. **26**, III, 2405 (1893) und B. **28**, I, 1151 (1895).
[2]) J. Böeseken, R. **40**, 355 (1921); C. 1921, III, 1075.

Die nach obigen Daten gezeichnete Schmelzkurve weist kein Maximum auf; es existiert daher keine Additionsverbindung zwischen den Komponenten.

57. Versuch mit β-Naphtol.

Das durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigte und im Vakuum neben Phosphorpentoxyd getrocknete β-Naphtol schmolz bei 121°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente β-Naphtol:

0	20	40	50	60	70	80	85	90	100
Auftaupunkte:									
164°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	120°
Schmelzpunkte:									
166°	157°	147°	141°	135°	126°	114°	111°	117°	121°

Die Schmelzpunktslinie besteht nur aus zwei Aesten, die sich im eutektischen Punkt schneiden; eine Molekülverbindung aus α-Methylglukosid und β-Naphtol existiert also nicht.

58. Versuch mit β-Naphtylamin.

Nähere Angaben über die Reinigung des β-Naphtylamins wurden auf Seite 42 mitgeteilt.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente β-Napthylamin:

0	10	20	40	50	60	70	80	90	95	100
Auftaupunkte:										
164°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	108°	111°
Schmelzpunkte:										
166°	163°	160,5°	156°	154°	153°	151°	149°	147°	142°	112°

Nach dem Kurvenbild geben die Komponenten keine Verbindung miteinander.

59. Versuch mit p-Phenylendiamin.

p-Phenylendiamin stand mir nur in Form eines technischen Produktes zur Verfügung. Seine Reinigung durch Umkristallisieren, selbst im Wasserstoffstrom, führte nicht zum Ziel. Durch Sublimation im Vakuum wurden aber an der Luft ziemlich beständige Kristalle erhalten, die einen Schmelzpunkt von 140° aufwiesen und aus reinem p-Phenylendiamin bestanden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente p-Phenylendiamin:

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Auftaupunkte:										
164°	117°	117°	117°	117°	117°	117°	117°	117°	117°	137°
Schmelzpunkte:										
166°	160°	153°	144°	135°	122°	123°	129°	134°	137,5°	140°

Da die nach diesen Zahlen gezeichnete Kurve kein Maximum besitzt, so existiert keine Molekülverbindung zwischen den Komponenten.

60. Versuch mit Benzidin.

Käufliches Benzidin wurde im Vakuum destilliert und dann noch zur vollständigen Reinigung aus Wasser umkristallisiert. Große, silberglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 129°.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Benzidin:

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95	100
Auftaupunkte:											
164°	119°	119°	119°	119°	119°	119°	119°	119°	119°	119°	127°
Schmelzpunkte:											
166°	164°	162°	160°	157°	155°	153°	150°	146°	134°	122°	129°

Da die nach obigen Zahlen gezeichnete Schmelzpunktskurve kein Temperaturmaximum besitzt, so geben die beiden Komponenten keine Molekülverbindung miteinander.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß die Versuche, aus Cineol und Benzidin eine kristallisierte Additionsverbindung zu erhalten, ebenfalls negativ verlaufen sind.

Anhang.

Nähere Angaben über das in diesen beiden Systemen angewandte β-Naphtylamin befinden sich auf Seite 42.

61. Versuch mit Veronal.

Das benutzte Veronal war ein sehr reines Handesprodukt in Kristallform, das, durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt, einen Schmelzpunkt von 190° hatte[1]).

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente Veronal:

0	5	10	20	30	40	50	60	80	100
Auftaupunkte:									
110°	105°	105°	105°	105°	105°	105°	105°	105°	188°
Schmelzpunkte:									
111°	109,5°	108°	118°	135°	147°	158°	168°	181°	190°

Nach dem zugehörigen Kurvenbild existiert keine Verbindung zwischen den beiden Komponenten.

---

[1]) In betreff des Schmelzpunktes des Veronals vergleiche man die Angaben im Chemiker-Kalender und Frdl. **10**, 1152.

62. Versuch mit n-Methylveronal.

Die Darstellung und Reinigung des Methylveronals ist auf Seite 25 beschrieben worden.

Daten für die Auftauschmelzkurve.

Gewichtsprozente n-Methylveronal:

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Auftaupunkte:										
110°	98°	98°	98°	98°	98°	98°	98°	98°	98°	151°
Schmelzpunkte:										
111°	108,5°	105°	100°	106°	117,5°	126°	134°	141°	148°	154°

Die Form des Diagramms zeigt keine Molekülverbindung an.

Versuche, eine Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten, schlugen ebenfalls fehl.

Im folgenden seien noch kurz einige Versuche mit Piperidin und Piperazin mitgeteilt.

Piperidin mit n-Methylveronal und n-Phenylveronal.

Ein Mol Methylveronal bezw. Phenylveronal wurde in wenig Wasser aufgeschlämmt und dann mit drei Molen Piperidin versetzt. Dadurch wurde die Löslichkeit der Säure so erhöht, daß eine klare Lösung entstand. Es konnte jedoch kein festes Salz isoliert werden. Wurden die Lösungen im Vakuumexsikkator zum Eindunsten gebracht, so blieben stets die Säuren zurück (nachgewiesen durch Schmelzpunkt und Analyse).

Piperazin mit n-Methylveronal und n-Phenylveronal.

Auch Piperazin gab mit Methyl- und Phenylveronal

ein negatives Ergebnis, trotzdem verschiedenartige Lösungsmittel durchprobiert wurden.

Anm. Eine Auswahl von Diagrammen, die nach dem in vorliegender Arbeit angegebenen Zahlenmaterial gezeichnet sind, wird in der Fachliteratur publiziert werden.

Lebenslauf.

Ich, Robert Seydel, bin geboren am 23. Mai 1904 zu Köln-Mülheim als Sohn des Maschinenbauingenieurs Robert Seydel. Ich bin evangelisch-lutherischer Konfession und preußischer Staatsangehöriger. Im März 1923 bestand ich am Reform-Realgymnasium zu Köln-Mülheim meine Reifeprüfung. Vom Sommer-Semester 1923 bis Sommer-Semester 1927 widmete ich mich dem Studium der Chemie. Im Mai 1923 wurde ich an der Universität Köln immatrikuliert. Nach zwei Semestern ging ich nach Bonn; daselbst bestand ich die beiden Teile des Verbandsexamens. Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. P. Pfeiffer begann ich dann im Winter-Semester 1925/1926 meine Doktorarbeit, welche ich im Sommer 1927 beendete. Die mündliche Promotionsprüfung war am 18. Nov. 1927.